

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pozakonazol Altan, 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 300 mg pozakonazolu. Jeden mL zawiera 18 mg pozakonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera 477 mg (20,75 mmol) sodu.

Jedna fiolka zawiera 6680 mg cyklodekstryny (jako sulfobutylbetadeksu sodowego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do jasnożółtego płyn.

pH: 2,2 - 3,0

Osmolalność: 2250-2750 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):

- inwazyjna aspergiloza

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i mycetoma odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta.

Oporność definiuje się jako progresję zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest również wskazany profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u następujących pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):

- Pacjentów otrzymujących chemioterapię w celu indukcji remisji, z powodu ostrej białaczki szpikowej (ang. AML, acute myelogenous leukemia) lub zespołów mielodysplastycznych (ang.

- MDS, myelodysplastic syndromes), którzy mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz narażeni są na wysokie ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant), którzy otrzymują wysokie dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, graft versus host disease) i którzy narażeni są na wysokie ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej do stosowania w kandydozie jamy ustnej i gardła.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych lub w terapii podtrzymującej u pacjentów wysokiego ryzyka, u których pozakonazol wskazany jest do stosowania zapobiegawczo.

Dawkowanie

Pozakonazol jest również dostępny do podawania doustnego w postaci zawiesiny doustnej oraz tabletek dojelitowych. Zaleca się przejście na podawanie doustne, gdy tylko pozwala na to stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zalecaną dawkę przedstawiono w Tabeli 1. 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w zależności od wskazania

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia (Patrz punkt 5.2)
Leczenie inwazyjnej aspergilozy (tylko dla dorosłych)	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg produktu leczniczego Pozakonazol Altan (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg lub trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg lub trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne.
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG) i (lub) pacjenci z IZG i z nietolerancją na leczenie pierwszego rzutu	Dorośli: Dawka nasycająca produktu Pozakonazol Altan wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a 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.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	Dorośli: Dawka nasycająca produktu Pozakonazol Altan wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a 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 Pozakonazol Altan 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 Pozakonazol Altan 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 .
--	--

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan należy podawać z centralnego dostępu dożylnego w tym przez centralny cewnik dożylny lub cewnik centralny założony obwodowo (ang. PICC, peripherally inserted central catheter) w powolnym wlewie dożylnym przez około 90 minut. Produkt leczniczy Pozakonazol Altan w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Jeśli centralny cewnik dożylny nie jest dostępny, wówczas można podać pojedynczy wlew przez obwodowy cewnik dożylny. W przypadku podawania przez obwodowy cewnik dożylny wlew powinien trwać około 30 minut (patrz punkty 4.8 i 6.6).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 mL/min) należy spodziewać się kumulacji substancji pomocniczej, jaką jest eter sulfobutylobetadeksu sodowego (SBECD). U tych pacjentów należy stosować pozakonazol w postaci przeznaczonej do podawania doustnego, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie produktu Pozakonazol Altan w postaci koncentratu 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 leku 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 pozakonazolu w osoczu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pozakonazol Altan w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne. Koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Pozakonazol Altan nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat, ze względu na brak potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania w badaniach nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wymaga rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem. Produktu Pozakonazol Altan 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).

Produkt leczniczy Pozakonazol Altan w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

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).

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Pozakonazol Altan pacjentom znadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

Toksyczność dla wątroby

W czasie stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej, i (lub) kliniczne zapalenie wątroby). Podwyższone wyniki prób wątrobowych były na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziło do ich normalizacji bez przerywania terapii. Rzadko zgłaszano cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów.

Pozakonazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby ze względu ograniczone doświadczenie kliniczne oraz możliwość występowania wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 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 przełomowych zakażeń grzybiczych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności wątroby

Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem Pozakonazol Altan stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczania parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i stężenia bilirubiny).

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

Wydłużenie odstępu QTc

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

- wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc;
- kardiomiopatia, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności mięśnia sercowego;
- bradykardia zatokowa;
- współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca;
- jednoczesne przyjmowanie leków, mogących wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania pozakonazolu i w czasie leczenia należy monitorować zaburzenia

elektrolitowe, zwłaszcza dotyczące stężeń potasu, magnezu lub wapnia, a w razie konieczności, należy je korygować.

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 odstępowanie QTc. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku podawania pozakonazolu obwodowo, ponieważ zalecany czas podawania wlewu wynoszący 30 minut może dodatkowo przyczyniać się do zwiększenia C_{max} .

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4 i należy go stosować tylko w szczególnych przypadkach podczas leczenia innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Midazolam i inne benzodiazepiny

Ze względu na ryzyko przedłużającej się sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne stosowanie pozakonazolu z którymkolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to bezwzględnie 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 wiązało się z działaniem neurotoksycznym i innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym napadami drgawkowymi, neuropatią obwodową, zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego oraz z występowaniem niedrożności porażennej jelit. Podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie ma dostępnych alternatywnych możliwości leczenia przeciwgrzybiczego (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 stężenie, dlatego należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Reakcja nadwrażliwości na światło

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

Ekspozycja na pozakonazol zawarty w osoczu

Stężenia w osoczu po podaniu dożylnym pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są zasadniczo wyższe niż po podaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Stężenia pozakonazolu w osoczu po podaniu pozakonazolu mogą u niektórych pacjentów rosnąć w miarę upływu czasu (patrz punkt 5.2).

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).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 477 mg sodu na dawkę, co odpowiada 23,8 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Lek Pozakonazol Altan to produkt leczniczy o dużej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza u pacjentów na diecie niskosodowej.

Uważa się, że produkt leczniczy Pozakonazol Altan reprezentuje wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Zawartość cyklodekstryny

Ten produkt leczniczy zawiera 6680 mg cyklodekstryny w każdej dawce, co odpowiada 6680 mg/16,7 mL.

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 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 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 jest substratem dla wypływu p-glikoproteiny (P-gp) *in vitro*. Z tego względu związki będące inhibitorami (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna itp.) lub induktorami (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe itp.) mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

Ryfabutyna

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

Efawirenz

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

Fosamprenawir

Stosowanie fosamprenawiru w skojarzeniu z pozakonazolem może prowadzić do zmniejszenia stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie obu leków, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnej dawki fosamprenawiru (700 mg 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, jest nieznan.

Fenytoina

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

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).

Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4, czego przykładem może być działanie natakrolimus, 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 i 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. Równoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade des pointes* (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu

Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu (ergotaminy i dihydroergotaminy), co może prowadzić do zatrucia. 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 znacząco zwiększać stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4. Należy przerwać leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA w czasie stosowania pozakonazolu, ponieważ zwiększone stężenia były związane z wystąpieniem rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy barwinka

Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) są w większości substratami CYP3A4. Jednoczesne podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu z winkrystyną wiązało się 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 dla których nie ma dostępnych alternatywnych możliwości leczenia przeciwgrzybiczego.

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 informacje odnośnie wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem stężenia ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

Syrolimus

U zdrowych osób wielokrotne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększało C_{max} i AUC syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio średnio 6,7-krotnie i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5-krotnie). Działanie pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znane, jednakże oczekuje się, że będzie zmienne z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na działanie pozakonazolu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zalecane jest, znaczne zmniejszenie dawki syrolimusu w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem oraz bardzo częste monitorowanie minimalnego stężenia syrolimusu w krwi pełnej. Stężenie syrolimusu należy oznaczać w

momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu, odpowiednio dostosowywując dawkę syrolimusu. Należy zaznaczyć, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W rezultacie, minimalne stężenia syrolimusu, które mieszczą się w zwykłym zakresie terapeutycznym, mogą powodować stężenia subterapeutyczne.

Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

Cyklosporyna

W grupie pacjentów po przeszczepie serca, otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podawanie 200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej raz na dobę zwiększało stężenia cyklosporyny, powodując konieczność zmniejszenia jej dawki. Istnieją doniesienia, pochodzące z badań klinicznych dotyczących skuteczności leku, o przypadkach ciężkich 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 należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, w czasie skojarzonego stosowania i po zakończeniu leczenia pozakonazolem, i 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 i jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę takrolimusu.

Inhibitory proteazy HIV

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

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4

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

Należy rozważyć dostosowanie dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego w przypadku kiedy pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benzodiazepinami, które metabolizowane

są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam (patrz punkt 4.4).

Blokery kanału wapniowego, metabolizowane przez CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nifedypina)

Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności związanych blokerami kanału wapniowego. Może być konieczne dostosowanie dawki leku z grupy blokerów kanałów wapniowych.

Digoksyna

Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyny. Stąd też pozakonazol może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu i należy kontrolować stężenie digoksyny rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

Pochodne sulfonilomocznika

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

Tretynoina (kwas all-trans retinowy (ATRA))

Ponieważ tretynoina jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe CYP450, w szczególności CYP3A4, jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tretinoinę, co skutkuje zwiększoną toksycznością (zwłaszcza hiperkalcemią). Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w razie konieczności, należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w kolejnych dniach po zakończeniu leczenia.

Wenetoklaks

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano przenikania pozakonazolu do mleka ludzkiego. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność samców szczurów w dawce do 180 mg/kg (2,8-krotność ekspozycji uzyskanej w wyniku podania dawki 300 mg dożylnie u ludzi) ani samic szczurów w dawce do 45 mg/kg (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 obsługiwanie maszyn

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

obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań, w których oceniano zawiesinę doustną. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniano u > 2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem należały nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększone stężenie bilirubiny.

Pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono u 72 zdrowych ochotników i 268 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego profilaktyki przeciwgrzybiczej. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 288 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego leczenia inwazyjnej aspergilozy, z których 161 pacjentów otrzymywało koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, a 127 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy w postaci tabletek.

Pozakonazol koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oceniano wyłącznie u pacjentów z AML i MDS oraz u pacjentów po HSCT z GVHD lub narażonych na ryzyko GVHD. Maksymalny czas ekspozycji na koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji był krótszy niż w przypadku zawiesiny doustnej. Ekspozycja na pozakonazol w osoczu wynikająca ze stosowania roztworu do infuzji była większa niż wynikająca ze stosowania zawiesiny doustnej. Nie można zatem wykluczyć większej częstości występowania działań niepożądanych.

We wstępnych 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 związku z tym, w późniejszych badaniach pozakonazol podawano 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.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono u 268 pacjentów w badaniach klinicznych. Pacjentów włączono do nieporównawczego badania farmakokinetyki i bezpieczeństwa pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawanego w profilaktyce zakażeń grzybiczych (badanie 5520). Jedenastu pacjentów otrzymało dawkę pojedynczą 200 mg pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 21 pacjentów otrzymywało dawkę dobową 200 mg przez okres o medianie 14 dni, a 237 pacjentów otrzymywało dawkę dobową 300 mg przez okres o medianie 9 dni. Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa dla okresu stosowania powyżej 28 dni. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

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 (>1%) prowadzącym do przerwania podawania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 300 mg raz na dobę była AML (1%).

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek i koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono również w kontrolowanym badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy. Maksymalny czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy był podobny do badanego w przypadku

stosowania zawiesiny doustnej w leczeniu ratunkowym i był dłuższy niż w przypadku profilaktycznego stosowania tabletek lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oraz koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Bezpieczeństwo stosowania profilaktycznego pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oraz koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono u 115 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Dzieciom i młodzieży z osłabioną odpornością i potwierdzoną lub podejrzaną neutropenią podawano pozakonazol w dawce 3,5 mg/kg mc., 4,5 mg/kg mc lub 6 mg/kg mc.

Zgłaszane działania niepożądane były zasadniczo zgodne z przewidywanymi u dzieci i młodzieży z chorobami nowotworowymi leczonych z powodu nowotworów złośliwych lub z profilem bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu u dorosłych. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej (> 2%) 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku
Niezbyt często:	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność
Rzadko:	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku
Rzadko:	podwójne widzenie, mroczki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko:	uszkodzenie słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	zespół wydłużonego QT ^s , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym ^s , kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia
Rzadko:	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadko:	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu
Rzadko:	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	nudności
Często:	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy
Niezbyt często:	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej
Rzadko:	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit

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

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

§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).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Podczas badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg/dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -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* (*C. 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 dermatitidis* (n=15) – 0,5 mg/l oraz *Purpureocillium lilacinum* (n=21) – 1 mg/l.

Oporność

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

Epidemiologiczne wartości graniczne (ang. ECOFF, epidemiological cut-off) dla szczepów *Aspergillus* spp. Wartości ECOFF dla pozakonazolu, które pozwalają odróżnić populacje dzikie od izolatów z nabytą opornością, określono za pomocą metod Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. EUCAST).

Wartości ECOFF wg EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus*: S $\leq$ 0,125 mg/L, R > 0,25 mg/L, ATU=0,25 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/L
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S $\leq$ 0,125 mg/L, R > 0,25 mg/L, ATU=0,25 mg/L

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

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla pozakonazolu. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

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

Doświadczenie kliniczne

Podsumowanie badania pomostowego dla pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Badanie 5520 było nieporównawczym badaniem wieloośrodkowym mającym na celu ocenę właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Do badania 5520 włączono łącznie 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 Latinoamerykanami 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 jako 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 Cav w stanie stacjonarnym wynoszące 500-2500 ng/mL [Cav 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 Cav w stanie stacjonarnym wynoszącą 1500 ng/mL.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie-69) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG. Pacjenci byli leczeni pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie 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. Śm iertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

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

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

czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochрана-Mantela-Haenszela.

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

Populacja	Poszakonazol		Worykonazol		Różnica* (95% CI)
	N	Powodzenie leczenia (%)	N	Powodzenie leczenia (%)	
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 6.	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0.6 % (-11,2, 10,1)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 12.	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4 % (-13,9, 7,1)

* Uzyskaną globalną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochрана-Mantela-Haenszela.

Podsumowanie badania pomostowego dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oraz koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

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, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z sekwencyjnym zwiększaniem dawki (Badanie 097). Dzieciom i młodzieży z osłabioną odpornością i potwierdzoną lub podejrzaną 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).

Podsumowanie badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

Aspergiloza inwazyjna

Stosowany doustnie pozakonazol w postaci zawiesiny w dawce podzielonej 800 mg/dobę oceniano w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itraconazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Wyniki 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. skuteczna 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 <i>Aspergillus</i> spp ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

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

Chromoblastomikoza/Grzybnia

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

Kokcydiodomikoza

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

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (ang. IFI, Invasive Fungal Infections) (Badania 316 i 1899)

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD). 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 itraconazolem w postaci roztworu doustnego (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią, otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego.

Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne

¹ Obejmuje inne mniej powszechne gatunki lub gatunki nieznane

przypadki IFI w czasie leczenia. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 100 dni po randomizacji. Najczęstszą chorobą podstawową była nowozdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia wynosił 29 dni dla pozakonazolu i 25 dni dla flukonazolu i itrokonazolu.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza.

Patrz Tabela 4 i 5, 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 udowodnioną lub podejrzaną IFI			
W okresie leczenia^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
W zdefiniowanym czasie^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Kontrola ^a
Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną 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 = itrokonazol; POS = pozakonazol.

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

W badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy trzech pacjentów w wieku 14-17 lat leczono pozakonazolem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz tabletek w dawce 300 mg na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie raz na dobę). Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu (dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Stosowanie pozakonazolu w tych grupach wiekowych potwierdzono na podstawie danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań pozakonazolu, prowadzonych z udziałem dorosłych oraz danych dotyczących farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania z badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych ze stosowaniem pozakonazolu u dzieci i młodzieży w badaniach prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

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

Ocena badania EKG

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę z bogato tłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, 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 (Fridericia) w porównaniu z wartościami sprzed podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Zaobserwowano korelację między proporcją całkowitej ekspozycji na lek i MIC (AUC/MIC), a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił ~ 200. Szczególnie ważne jest uzyskanie maksymalnego stężenia leku w osoczu u pacjentów zakażonych gatunkami z rodzaju *Aspergillus* (patrz punkty 4.2 i 5.2, dotyczące zalecanych schematów leczenia).

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 ($t_{1/2}$) wynoszącym 27 godzin i średnim klirensie wynoszącym 7,3 L/godz. Po podaniu znakowanego ^{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 leku: 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 nasycającej obejmującej dwie dawki 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 zależy od dawki wzrost stężenia pozakonazolu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach 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 _m (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.

Dzieci (w wieku < 18 lat)

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży w badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy jest ograniczone (n=3) (patrz punkty 4.2 i 5.3). 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 podano 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. Podsumowanie średniej geometrycznej parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym (wartość procentowa geometrycznego współczynnika zmienności [ang. % Geometric CV]) po podaniu

wielokrotnym pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 6 mg/kg mc. u dzieci i młodzieży z neutropenią lub spodziewaną neutropenią

Grupa wiekowa	Rodzaj dawki	N	AUC ₀₋₂₄ godziny (ng·h/ml)	C _{av} * (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)	1.300 (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; AUC₀₋₂₄ godziny = pole pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego w osoczu od czasu w okresie od 0 do 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.
* C_{av} = stężenia uśrednione względem czasu (tj. AUC₀₋₂₄ godziny/24 h)
[†] Mediana (minimum-maksimum)
[‡] 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_{av}) wynoszące około 1200 ng/ml i C_{av} ≥ 500 ng/ml u około 90% pacjentów osiągnane 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_{av} ≥ 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.). Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej pozakonazolu u dzieci i młodzieży wskazują na to, że wiek, płeć, zaburzenia czynności nerek i przynależność do grupy etnicznej nie mają znaczącego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne pozakonazolu.

Płeć

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

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u młodszych i starszych pacjentów jest porównywalna (≥ 65 lat). Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa między pacjentami geriatrycznymi a pacjentami w młodszy 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_{av} pozakonazolu jest zasadniczo porównywalne u pacjentów młodych i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat); jednakże u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) C_{av} zwiększa się o 11%. Dlatego sugeruje się ścisłe monitorowanie pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) w celu wykrycia działań niepożądanych.

Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie, w związku z czym nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów geriatrycznych.

Rasa

Brak 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 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 Cav ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg Cav ulega zwiększeniu o 19%. Dlatego też, zaleca się, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych mimo stosowanego leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ($n=18$, $Cl_{Cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($n=6$, $Cl_{Cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [$>96\%$ CV (współczynnik wariancji)], w porównaniu z pozostałymi grupami osób z niewydolnością nerek [$<40\%$ CV]. Jednak ze względu na to, że pozakonazol jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu, dlatego modyfikacja dawki nie jest zalecana.

Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu w czasie 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 leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązaną pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania leku ($t_{1/2}$) był wydłużony z około 27 godzin do ok. 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Podczas stosowania leku przez co najmniej 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej 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 leku 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 osiągniętych przy podaniu 300 mg we wlewie dożylnym u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 2,2 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 2,2 i 8,9 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

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 odchylenia 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 osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń, osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

W badaniu nieklinicznym, w którym pozakonazol podawano dożylnie bardzo młodym psom (od 2.–8. tygodnia życia) stwierdzono częstsze występowanie powiększenia komór mózgu u zwierząt otrzymujących ten lek niż u osobników kontrolnych. 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

Sulfobutylbetadeks sodowy
Disodu edetynian
Kwas solny (1 mol/L)
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Pozakonazol Altan 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

30 miesięcy

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast po zmieszaniu. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, można go przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze wynoszącej od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 20 mL ze szkła oranżowego typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 16,7 mL roztworu, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania: 1 fiolka

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

Instrukcja podawania produktu Pozakonazol Altan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- W zależności od końcowego stężenia, które ma być osiągnięte (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 Pozakonazol Altan 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).

- Produkt leczniczy Pozakonazol Altan 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 produkt Pozakonazol Altan w koncentracji do sporządzania roztworu do infuzji:

Cyprofloksacyna
Daptomycyna
Siarczan gentamycyny
Lewofloksacyna
Siarczan morfiny
Dwuwinian norepinefryny
Chlorek potasu

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

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

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

Produktu leczniczego Pozakonazol Altan 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 tych 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 i 20 mEq KCl

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28230 Madryt
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27312

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31/08/2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO