

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole Sandoz, 40 mg/ml, zawiesina doustna

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu (*Posaconazolium*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

5 ml zawiesiny zawiera mniej niż 23 mg sodu.

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 2 mg sodu benzoesanu.

5 ml zawiesiny zawiera 10 mg sodu benzoesanu.

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera do 121,66 mg glukozy.

5 ml zawiesiny zawiera do 608,3 mg glukozy.

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera do 4,5 mg glikolu propylenowego.

5 ml zawiesiny zawiera do 22,5 mg glikolu propylenowego.

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 0,0066 mg kwasu benzoesowego.

5 ml zawiesiny zawiera 0,033 mg kwasu benzoesowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała zawiesina.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Posaconazole Sandoz jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol albo brak tolerancji tych leków przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub brak tolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybnik oporne na itraconazol lub brak tolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol albo brak tolerancji tych leków przez pacjenta;
- kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszej linii u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

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

Produkt leczniczy Posaconazole Sandoz wskazany jest również w zapobieganiu inwazyjnym

zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji mogącą wywołać długotrwałą neutropenię i obarczeni są dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- biorców macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i obarczeni są dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Posaconazole Sandoz tabletki dojelitowe 100 mg do stosowania w leczeniu pierwotnym inwazyjnej aspergilozy.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń grzybiczych lub w opiece wspomagającej u pacjentów wysokiego ryzyka, u których posakonazol jest wskazany jako profilaktyka.

### **Brak zamienności między Posaconazole Sandoz 100 mg w postaci tabletek dojelitowych a produktem leczniczym Posaconazole Sandoz 40mg/ml w postaci zawiesiny doustnej**

Produkty lecznicze zawierające pozakonazol dostępne są również w innych postaciach farmaceutycznych i mocach, ale pod innymi nazwami handlowymi.

Posakonazol zawiesina doustna jest wskazany wyłącznie dla osób dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat). Zawiesiny posakonazolu nie należy stosować zamiennie z tabletkami ze względu na różnice w częstotliwości dawkowania, przyjmowania z jedzeniem i uzyskiwanego stężenia leku w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania każdej z tych postaci farmaceutycznych.

### Dawkowanie

Pozakonazol dostępny jest również w postaci tabletek dojelitowych o mocy 100 mg. Tabletki dojelitowe Posaconazole Sandoz 100 mg zasadniczo zapewniają większe stężenie leku w osoczu niż Posaconazole Sandoz 40mg/ml w postaci zawiesiny doustnej, zarówno w warunkach odżywiania, jak i na czczo. Dlatego też tabletki są preferowanym preparatem w porównaniu z zawiesiną doustną w celu optymalizacji stężenia leku w osoczu

Zalecane dawki przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1** Zalecane dawki w zależności od wskazania dla dorosłych

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia (patrz punkt 5.2)
Oporne na leczenie inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu	200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Alternatywnie, pacjenci, którzy tolerują pokarm lub preparaty odżywcze, mogą przyjmować 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas posiłku lub bezpośrednio po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
Kandydoza jamy ustnej i gardła	W pierwszym dniu pojedyncza dawka nasycająca 200 mg (5 ml), następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni.

	W celu poprawy wchłaniania i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji na pozakonazol, każdą dawkę produktu Posaconazole Sandoz (40 mg/ml) należy podawać w trakcie lub bezpośrednio po posiłku albo, w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują pokarmu, po przyjęciu preparatu odżywczego.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu poprawy wchłaniania i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji na pozakonazol, każdą dawkę produktu Posaconazole Sandoz (40 mg/ml) należy podawać w trakcie lub bezpośrednio po posiłku albo, w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują pokarmu, po przyjęciu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia zależy od ustąpienia neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym zapobiegawcze stosowanie produktu Posaconazole Sandoz należy rozpocząć kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po zwiększeniu liczby neutrofilów do wartości powyżej 500 komórek na mm <sup>3</sup> .

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pozakonazolu nie jest spodziewany i nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ograniczone dane dotyczące wpływu zaburzeń czynności wątroby (w tym przewlekłej choroby wątroby klasy C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę pozakonazolu wskazują na zwiększenie stężenia pozakonazolu w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, ale nie sugerują konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na lek.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Posaconazole Sandoz u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania. W populacji pediatrycznej dostępne są tabletki dojelitowe Posaconazole Sandoz 100 mg.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Zawiesinę dokładnie wstrząsnąć przed użyciem.

### **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 substratów CYP3A4 (terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny) ze względu na możliwość zwiększenia ich stężenia w osoczu, co może spowodować wydłużenie odstępu QT i rzadko zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA: symwastatyną, lowastatyną i atorwastatyną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie w fazie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki wenetoklaksu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Nadwrażliwość

Nie ma danych dotyczących nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem a innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne azolowe leki przeciwgrzybicze.

##### Szkodliwy wpływ na wątrobę

Podczas stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje dotyczące wątroby (np. lekkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej i (lub) objawy kliniczne zapalenia wątroby). Zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby jest na ogół odwracalne po zakończeniu leczenia, a w niektórych przypadkach wyniki powracały do normy bez przerwania leczenia. Rzadko zgłaszano poważniejsze reakcje dotyczące wątroby, które prowadziły do zgonu. Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne oraz możliwość zwiększenia stężenia pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

##### Monitorowanie czynności wątroby

Na początku i w trakcie leczenia pozakonazolem należy kontrolować czynność wątroby. Jeśli wyniki badań czynności wątroby podczas leczenia pozakonazolem staną się nieprawidłowe, należy rutynowo kontrolować, czy u pacjenta nie występują oznaki poważniejszego uszkodzenia wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjną ocenę czynności wątroby (zwłaszcza badania czynności wątroby i stężenie bilirubiny). U pacjentów, u których kliniczne przedmiotowe i podmiotowe objawy odpowiadają rozwojowi choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie stosowania pozakonazolu.

##### Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno podawać z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i wydłużają odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują warunki sprzyjające arytmii, takie jak:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc
- kardiomiopatia, zwłaszcza w przebiegu niewydolności serca
- bradykardia zatokowa
- objawowe zaburzenia rytmu serca
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (inne niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pozakonazolem należy kontrolować i w razie konieczności wyrównać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza obejmujące stężenie potasu, magnezu lub wapnia.

##### Interakcje z innymi lekami

Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4 i powinien być stosowany w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP3A4 tylko w szczególnych okolicznościach (patrz punkt 4.5).

##### Midazolam i inne benzodiazepiny

Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolamu, triazolamu, alprazolamu) należy rozważać tylko w razie bezwzględnej konieczności ze względu na ryzyko przedłużonej sedacji i niewydolności oddechowej. Należy uwzględnić dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Toksyczność winkrystyny

Jednoczesne stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z wystąpieniem neurotoksyczności i innych poważnych działań niepożądanych, w tym napadów drgawek, neuropatii obwodowej, zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego i porażenia niedrożności jelit. Stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, należy ograniczyć do tych pacjentów otrzymujących alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, u których nie można zastosować innego leczenia (patrz punkt 4.5).

#### Toksyczność wenetoklaksu

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A, w tym posakonazolu, z substratem CYP3A4 - wenetoklaksem, może zwiększać toksyczność wenetoklaksu, w tym ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (TLS) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe wytyczne znajdują się w ChPL wenetoklaksu.

Leki przeciwbakteryjne pochodne ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon), efawirenz i cymetydyna  
Ze względu na możliwość znacznego zmniejszenia stężenia pozakonazolu należy unikać jednoczesnego stosowania z wymienionymi lekami, chyba że korzyść z leczenia dla pacjenta przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego

Ograniczona jest liczba danych farmakokinetycznych uzyskanych od pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego (takimi jak ciężka biegunka). U pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy zakażeń grzybiczych z przełamaniami.

Produkt Posaconazole Sandoz zawiera glukozę, benzoesan sodu, kwas benzoesowy, glikol propylenowy i sól.

#### Produkt Posaconazole Sandoz zawiera glukozę

Ten produkt leczniczy zawiera 608,3 mg glukozy w 5 ml zawiesiny. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Produkt Posaconazole Sandoz zawiera sodu benzoesan i kwas benzoesowy

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu benzoesanu i 0,033 mg kwasu benzoesowego w 5 ml. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

#### Produkt Posaconazole Sandoz zawiera glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera 22,5 mg glikolu propylenowego w 5 ml. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

#### Produkt Posaconazole Sandoz zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania (na 5 ml), to znaczy produkt leczniczy 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 w procesie glukuronidacji z udziałem UDP-glukuronylotransferazy (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez glikoproteinę p (P-gp). Dlatego inhibitory tych procesów eliminacji (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna) lub ich induktory (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe) mogą, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

#### *Ryfabutyna*

Ryfabutyna (w dawce 300 mg raz na dobę) zmniejszała wartość  $C_{max}$  (maksymalne stężenie w osoczu) i AUC (pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu) pozakonazolu odpowiednio do 57% i 51%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyiny oraz innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko. Patrz również niżej informacje dotyczące wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyiny w osoczu.

#### *Efawirenz*

Efawirenz (w dawce 400 mg raz na dobę) zmniejszał wartość  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu odpowiednio o 45% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawireny, chyba, że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko.

#### *Fosamprenawir*

Połączenie fosamprenawiru z pozakonazolem może spowodować zmniejszenie stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia zakażeń grzybiczych z przełamania. Fosamprenawir podawany w wielokrotnej dawce (700 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) powodował zmniejszenie wartości  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu podawanego w zawieszynie doustnej (w dawce 200 mg raz na dobę w 1. dobie, 200 mg dwa razy na dobę w 2. dobie, następnie 400 mg dwa razy na dobę przez 8 dni) o odpowiednio 21% i 23%. Wpływ pozakonazolu na stężenie jednocześnie podawanego fosamprenawiru z rytonawirem jest nieznyany.

#### *Fenytoina*

Fenytoina (w dawce 200 mg raz na dobę) powodowała zmniejszenie wartości  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu odpowiednio o 41% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i fenytoiny oraz podobnych induktorów (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko.

#### *Antagoniści receptora $H_2$ i inhibitory pompy protonowej*

Cymetydyna (400 mg dwa razy na dobę) powodowała zmniejszenie o 39% stężenia w osoczu jednocześnie podawanego pozakonazolu ( $C_{max}$  i AUC) w wyniku zmniejszonego wchłaniania, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego. Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i antagonistów receptora  $H_2$ . Podobnie, wartości  $C_{max}$  i AUC zmniejszały się o odpowiednio 46% i 32% w przypadku podawania 400 mg pozakonazolu z ezomeprazolem (40 mg na dobę) w porównaniu z wartościami tych wskaźników po podaniu samego pozakonazolu (400 mg). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i inhibitorów pompy protonowej.

#### *Pokarm*

Pokarm zwiększa znacząco wchłanianie pozakonazolu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Pozakonazol może znacząco zwiększyć ekspozycję na jednocześnie stosowane substraty CYP3A4 (przykładem jest opisany niżej wpływ na takrolimus, syrolimus, atazanawir i midazolam). Wskazana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol stosowany jest razem z doustnie podawanym substratem CYP3A4, którego zwiększenie stężenia w osoczu może spowodować niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane, należy uważnie monitorować stężenie takiego substratu w osoczu i (lub) kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane, a w razie konieczności należy dostosować dawkę. Przeprowadzono kilka badań interakcji, w których ekspozycja na pozakonazol u zdrowych ochotników była większa niż u pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ

pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco mniejszy niż u zdrowych ochotników i może różnić się u poszczególnych pacjentów ze względu na istniejącą u nich zmienność ekspozycji na pozakonazol. Różny także może być wpływ pozakonazolu na stężenie jednocześnie podawanych substratów CYP3A4 w osoczu u każdego pacjenta, chyba że pozakonazol podawany jest w ściśle wystandaryzowany sposób z posiłkiem, biorąc pod uwagę duży wpływ pokarmu na stężenie pozakonazolu (patrz punkt 5.2).

#### *Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)*

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny ze względu na możliwość zwiększenia ich stężenia w osoczu, prowadzącego do wydłużenia odstępu QTc i w rzadkich przypadkach zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3).

#### *Alkaloidy sporyszu*

Pozakonazol może zwiększyć stężenie w osoczu alkaloidów sporyszu (ergotaminy i dihydroergotaminy), co może prowadzić do zatrucia sporyszem. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna, i atorwastatyna)*

Pozakonazol może znacząco zwiększyć stężenie w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4. Inhibitory reduktazy HMG-CoA należy odstawić na czas leczenia pozakonazolem, gdyż ich zwiększone stężenia wiązały się z rozwojem rhabdomiolizy (patrz punkt 4.3).

#### *Alkaloidy barwinka*

Większość alkaloidów barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) to substraty CYP3A4. Jednoczesne stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększyć stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może spowodować toksyczne działanie na układ nerwowy i inne poważne reakcje niepożądane. Dlatego podawanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, należy ograniczyć do tych pacjentów otrzymujących alkaloidy barwinka (w tym winkrystynę), u których nie można zastosować innego leczenia przeciwgrzybiczego.

#### *Ryfabutyna*

Pozakonazol zwiększa wartości  $C_{max}$  i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Nie należy stosować jednocześnie pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko (patrz także wyżej na informacje dotyczące wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). Jeśli oba leki podawane są jednocześnie, zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększonym stężeniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka).

#### *Syrolimus*

Pozakonazol w zawieszynie doustnej podawany w wielokrotnej dawce (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększał u zdrowych osób wartość  $C_{max}$  i AUC syrolimusu (w pojedynczej dawce 2 mg) średnio, odpowiednio 6,7- i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5). Wpływ pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znany, ale może być różny ze względu na zmienną ekspozycję u pacjentów. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z syrolimusem nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, na początku leczenia pozakonazolem zaleca się znaczne zmniejszenie dawki syrolimusu oraz bardzo częste kontrolowanie jego minimalnego stężenia w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać po rozpoczęciu stosowania pozakonazolu, w trakcie i po zakończeniu leczenia skojarzonego, a dawkę syrolimusu należy odpowiednio dostosowywać. Należy zauważyć, że podczas jednoczesnego stosowania syrolimusu i pozakonazolu zmienia się zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu a wartością AUC. W wyniku tego minimalne stężenia syrolimusu, które zmniejszają się w zwykłym zakresie terapeutycznym, mogą osiągnąć wartości subterapeutyczne. Dlatego należy dążyć do uzyskania minimalnych stężeń syrolimusu z górnego zakresu terapeutycznego oraz zwracać szczególną uwagę na kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe, wskaźniki laboratoryjne i biopsje tkanek.

### *Cyklosporyna*

U pacjentów po przeszczepieniu serca otrzymujących stałe dawki cyklosporyny pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce 200 mg raz na dobę zwiększał stężenie cyklosporyny, co wymagało zmniejszenia jej dawki. W trakcie badań klinicznych dotyczących skuteczności zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia cyklosporyny będącego przyczyną poważnych działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności oraz jeden zakończony zgonem przypadek leukoencefalopatii. Na początku stosowania pozakonazolu u pacjentów otrzymujących cyklosporynę należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około 3/4 obecnej dawki). Podczas jednoczesnego stosowania należy uważnie kontrolować stężenie cyklosporyny, a po zakończeniu leczenia pozakonazolem dawkę cyklosporyny należy dostosować, jeśli to konieczne.

### *Takrolimus*

Pozakonazol zwiększał wartość  $C_{max}$  i AUC takrolimusu (w pojedynczej dawce 0,05 mg/kg mc.) odpowiednio o 121% i 358%. W trakcie badań klinicznych dotyczących skuteczności zgłaszano klinicznie istotne interakcje wymagające hospitalizacji i (lub) odstawienia pozakonazolu. Na początku stosowania pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem należy zmniejszyć dawkę takrolimusu (np. do około 1/3 obecnej dawki). Podczas jednoczesnego stosowania należy uważnie kontrolować stężenie takrolimusu, a po zakończeniu leczenia pozakonazolem dawkę takrolimusu należy dostosować, jeśli to konieczne.

### *Inhibitory proteazy HIV*

Inhibitory proteazy HIV są substratami CYP3A4, dlatego spodziewane jest zwiększenie przez pozakonazol stężenia tych leków przeciwretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg raz na dobę) przez 7 dni powodowało u zdrowych osób średnie zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC atazanawiru odpowiednio 2,6- i 3,7-krotne (zakres 1,2 do 26). Jednoczesne stosowanie pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) przez 7 dni powodowało u zdrowych osób średnie zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC atazanawiru odpowiednio 1,5- i 2,5-krotne (zakres 0,9 do 4,1). Dodanie pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem z rytonawirem wiązało się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i objawów toksyczności leków przeciwretrowirusowych, które są substratami CYP3A4.

### *Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane z udziałem CYP3A4*

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg raz na dobę przez 10 dni) zwiększał o 83% ekspozycję (AUC) na dożylnie podawany midazolam (0,05 mg/kg mc.). W innym badaniu pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawkach wielokrotnych (200 mg raz na dobę przez 7 dni) powodował średnie zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC dożylnie podawanego midazolamu (w pojedynczej dawce 0,4 mg) odpowiednio 1,3- i 4,6-krotne (zakres od 1,7 do 6,4), zaś pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zwiększał wartość tych parametrów 1,6 i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6). Pozakonazol w obu dawkach powodował odpowiednio 2,2- i 4,5-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC doustnie podanego midazolamu (w pojedynczej dawce doustnej 2 mg). Ponadto pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni końcowy okres półtrwania jednocześnie podawanego midazolamu z około 3-4 godzin do 8-10 godzin.

Ze względu na ryzyko przedłużonej sedacji zaleca się rozważenie dostosowania dawki, jeśli pozakonazol podawany jest jednocześnie z jakąkolwiek benzodiazepiną metabolizowaną przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) (patrz punkt 4.4).

### *Leki z grupy antagonistów wapnia metabolizowane z udziałem CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nisoldypina)*

Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i objawów toksyczności antagonistów wapnia. Może być konieczne dostosowanie dawki antagonistów wapnia.

### *Digoksylna*



Podawanie innych azolowych leków przeciwgrzybiczych powodowało zwiększenie stężenia digoksyny. Pozakonazol może zwiększyć stężenie digoksyny w osoczu, dlatego konieczne jest kontrolowanie jej wartości na początku lub po zakończeniu leczenia pozakonazolem.

#### *Pochodne sulfonilomocznika*

Jednoczesne stosowanie glipizydu i pozakonazolu powodowało u niektórych zdrowych osób zmniejszenie stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy.

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

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

#### Wenetoklaks

W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym samodzielnie, jednoczesne podawanie 300 mg posakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, z wenetoklaksem w dawkach 50 mg i 100 mg przez 7 dni u 12 pacjentów, zwiększyło C<sub>max</sub> wenetoklaksu odpowiednio 1,6-krotnie i 1,9-krotnie, a AUC odpowiednio 1,9-krotnie i 2,4-krotnie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zapoznać się z ChPL wenetoklaksu.

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Informacje dotyczące stosowania pozakonazolu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Pozakonazol nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że korzyść dla matki zdecydowanie przeważa nad możliwym ryzykiem dla płodu.

#### Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano, czy przenika on do mleka kobiecego. Po rozpoczęciu leczenia pozakonazolem karmienie piersią należy przerwać.

#### Płodność

Pozakonazol nie wpływa na płodność samców szczura w dawkach do 180 mg/kg mc. (1,7-krotnie większych niż podawana zdrowym ochotnikom dwa razy na dobę dawka 400 mg, w oparciu o stężenia w stanie stacjonarnym) lub płodność samic szczura w dawkach do 45 mg/kg mc. (2,2-krotnie większych niż podawana dwa razy na dobę dawka 400 mg). Nie ma doświadczenia klinicznego, które oceniałoby wpływ pozakonazolu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy zachować ostrożność, gdyż opisywano pewne działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność itd.) występujące po zastosowaniu pozakonazolu, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej pochodzą od >2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu pozakonazolu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększenie stężenia bilirubiny.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością, według następującej konwencji: 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 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością, zgłaszane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu\*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	neutropenia
Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadko	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotok
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	reakcja alergiczna
Rzadko	reakcja nadwrażliwości
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko	niewydolność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, pseudoaldosteronizm
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często	hiperglikemia, hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często	nietypowe sny, stan splątania, zaburzenia snu
Rzadko	zaburzenia psychotyczne, depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	parestezja, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność
Rzadko	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie, fotofobia, zmniejszona ostrość wzroku
Rzadko	podwójne widzenie, mroczki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Rzadko	zaburzenia słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	zespół długiego odstępu QT <sup>s</sup> , nieprawidłowy zapis EKG <sup>s</sup> , kołatanie serca, bradykardia, skurcze dodatkowe nadkomorowe, tachykardia
Rzadko	zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddychania, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadko	zator płucny, zakrzepica żył głębokich
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	kaszel, krwawienie z nosa, czkawka, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból

	opłucnowy, przyspieszony oddech
Rzadko	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	nudności
Często	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia, zaparcie, dyskomfort dotyczący odbytu
Niezbyt często	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelita, odczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, odbijanie się, żołądkowo-przełykowa choroba refluksowa, obrzęk jamy ustnej
Rzadko	Krwotok z przewodu pokarmowego, ileus
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	zwiększone wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność ALAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGT)
Niezbyt często	uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, zastój żółci, toksyczne uszkodzenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
Rzadko	niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość uciskowa wątroby, asteriksje
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	wysypka, świąd
Niezbyt często	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, plamica
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból w kończynie
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Rzadko	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Rzadko	ból piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	gorączka, osłabienie, wyczerpanie
Niezbyt często	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, nietolerancja leku, odczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych
Rzadko	obrzęk języka, obrzęk twarzy
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	zmienione stężenie leku, zmniejszone stężenie fosforu we krwi, nieprawidłowy wynik badania radiologicznego klatki piersiowej

\* Na podstawie działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych i koncentratu roztworu do infuzji.

§ Patrz punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

W okresie po wprowadzeniu pozakonazolu w zawieszynie doustnej do obrotu zgłaszano przypadki 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.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy w ramach badań klinicznych otrzymywali pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawkach do 1600 mg na dobę, nie występowały inne działania niepożądane niż u pacjentów otrzymujących mniejsze dawki. Odnotowano jeden przypadek nieumyślnego przedawkowania, gdzie pacjent przyjmował przez 3 dni zawieszinę doustną z pozakonazolem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Żadne działania niepożądane nie zostały odnotowane przez badacza.

Pozakonazolu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Nie ma szczególnego leczenia w przypadku przedawkowania pozakonazolu. Można rozważyć leczenie podtrzymujące czynności życiowe pacjenta.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.  
Kod ATC: J02AC04

##### Mechanizm działania

Pozakonazol hamuje aktywność 14 $\alpha$ -demetylazy lanosterolu (CYP51), która katalizuje zasadniczy etap biosyntezy ergosterolu.

##### Mikrobiologia

W warunkach *in vitro* wykazano aktywność pozakonazolu wobec następujących drobnoustrojów: grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), drożdżaki (*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* oraz gatunki *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne wskazują, że pozakonazol jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, ale liczba aktualnych danych klinicznych jest zbyt ograniczona, aby umożliwić ocenę skuteczności pozakonazolu wobec tych patogenów.

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

##### Oporność

Rozpoznano wyizolowane w warunkach klinicznych szczepy drobnoustrojów ze zmniejszoną wrażliwością na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w docelowym białku, CYP51

##### Epidemiologiczne wartości graniczne (ang. epidemiological cut-off, ECOFF) dla kropidlaka

Z zastosowaniem metod Europejskiego Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) określono wartości ECOFF dla pozakonazolu, które pozwalają odróżnić populacje szczepów dzikich od izolatów z nabytą opornością.

Wartości ECOFF wg EUCAST:

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

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

Obecnie dostępne dane są niewystarczające do określenia klinicznych wartości granicznych dla grzybów z rodzaju kropidlaków. Wartości ECOFF nie są tożsame z klinicznymi wartościami granicznymi.

#### Stężenia graniczne

Wartości MIC dla pozakonazolu wg EUCAST [wrażliwe (S); odporne (R)]:

- *Candida albicans*: S  $\leq$ 0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S  $\leq$ 0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S  $\leq$ 0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
  - *Candida dubliniensis*: S  $\leq$ 0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L

Obecnie dostępne dane są niewystarczające do określenia klinicznych wartości granicznych dla innych gatunków *Candida*.

#### Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

Skojarzone leczenie przeciwgrzybicze nie powinno zmniejszać skuteczności ani pozakonazolu, ani innych leków, ale nie ma obecnie dowodów klinicznych na dodatkowe korzyści z leczenia skojarzonego.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Obserwowano korelację między stosunkiem całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy do wartości MIC (AUC/MIC) a skutecznością kliniczną. Krytyczna wartość tego stosunku u pacjentów z zakażeniem grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosiła ~200. U tych pacjentów szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia pozakonazolu w osoczu (patrz informacje dotyczące zaleconego dawkowania oraz wpływu pokarmu na wchłanianie w punktach 4.2 i 5.2).

#### Doświadczenie kliniczne

##### Podsumowanie wyników badań z zastosowaniem pozakonazolu w zawieszynie doustnej

##### *Aspergiloza inwazyjna*

W nieporównawczym badaniu (badanie 0041) oceniano skuteczność pozakonazolu w zawieszynie doustnej (800 mg na dobę w dawkach podzielonych) stosowanego w terapii ratunkowej u pacjentów z inwazyjną aspergillozą oporną na amfoterycynę B (również w postaci liposomalnej) lub itrakonazol, lub u pacjentów, którzy nie tolerowali tych produktów leczniczych. Wyniki kliniczne porównywano z danymi od zewnętrznej grupy kontrolnej, zebranymi w retrospektywnym przeglądzie dokumentacji medycznej. Zewnętrzną grupę kontrolną stanowiło 86 pacjentów poddanych dostępnemu leczeniu (jak wyżej), w większości w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy uznano za odporne na wcześniejszą terapię zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w grupie kontrolnej (79%).

Jak przedstawiono w tabeli 3, skuteczną odpowiedź (całkowite lub częściowe ustąpienie zakażenia) na koniec leczenia obserwowano u 42% pacjentów leczonych pozakonazolem i u 26% pacjentów z zewnętrznej grupy kontrolnej. Wszelkie porównania z danymi od zewnętrznej grupy kontrolnej należy oceniać ostrożnie, gdyż opisane badanie nie było prospektywne, randomizowane i kontrolowane.

**Tabela 3** Całkowita skuteczność pozakonazolu w zawieszynie doustnej na zakończenie leczenia aspergilozy inwazyjnej - porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną

	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Zewnętrzna grupa kontrolna
Ogólna odpowiedź na leczenie	45/107 (42%)	22/86 (26%)

<b>Powodzenie leczenia według gatunku grzyba</b>		
Wszystkie potwierdzone mikologicznie gatunki <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	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%)

<sup>1</sup> W tym inne rzadziej występujące gatunki lub gatunki nieznanne.

#### *Fusarium* spp.

Jedenastu z 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 124 dni, ale nie dłużej niż przez 212 dni. Z 18 pacjentów nietolerujących amfoterycyny B lub itraconazolu albo z zakażeniem opornym na te produkty lecznicze, 7 uznano za reagujących na leczenie.

#### *Chromoblastomikoza/grzybniak*

Dziwięciu z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 268 dni, ale nie dłużej niż przez 377 dni. U 5 z tych pacjentów stwierdzono chromoblastomikozę wywołaną przez *Fonsecaea pedrosoi*, a u 4 grzybniaka wywołanego głównie przez grzyby z rodzaju *Madurella*.

#### *Kokcydiodomikoza*

Jedenastu z 16 pacjentów leczono skutecznie (całkowite lub częściowe ustąpienie pod koniec leczenia występujących na początku objawów przedmiotowych i podmiotowych) pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 296 dni, ale nie dłużej niż przez 460 dni.

#### *Leczenie kandydozy jamy ustnej i gardła wrażliwej na azolowe leki przeciwgrzybicze*

Zakończono randomizowane, zaślepienie dla oceniającego, kontrolowane badanie u pacjentów z zakażeniem HIV i wrażliwą na azolowe leki przeciwgrzybicze kandydozą jamy ustnej i gardła (u większości pacjentów wyizolowano przed rozpoczęciem leczenia drożdżaki *C. albicans*). Główną zmienną oceny skuteczności był współczynnik powodzenia (określany jako wyleczenie lub poprawa) po 14 dniach leczenia. Pacjentom podawano pozakonazol lub flukonazol w zawieszynie doustnej (oba produkty lecznicze podawano według schematu: 100 mg dwa razy na dobę w 1. dniu, następnie 100 mg raz na dobę przez 13 dni).

Współczynniki odpowiedzi klinicznej w powyższym badaniu przedstawiono niżej w tabeli 4. Wykazano, że pozakonazol nie był gorszy od flukonazolu w odniesieniu do współczynników powodzenia leczenia w 14. dniu oraz po 4 tygodniach od zakończenia terapii.

**Tabela 4** Współczynniki powodzenia w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła

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

Współczynnik powodzenia definiowano jako iloczyn liczby przypadków, w których uzyskano odpowiedź kliniczną (wyleczenie lub poprawę) i całkowitej liczby przypadków możliwych do analizy.

#### *Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (Badania 316 i 1899)*

Przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane badania dotyczące zapobiegawczego stosowania pozakonazolu u pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W randomizowanym badaniu 316 z podwójnie ślepą próbą porównywano pozakonazol w zawiesinie doustnej (200 mg trzy razy na dobę) i flukonazol w kapsułkach (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD). Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była obecność w 16. tygodniu od randomizacji udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, co określał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, dla których badanie było zaślepienie. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było wystąpienie udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych w trakcie leczenia (czas od podania pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni). U większości (377/600; [63%]) uczestników stwierdzono na początku badania GVHD w postaci ostrej (stopnia 2. lub 3.) lub przewlekłej zaawansowanej (195/600; [32,5%]). Średni czas leczenia w grupie otrzymującej pozakonazol wynosił 80 dni, a w grupie otrzymującej flukonazol 77 dni.

W randomizowanym, zaślepionym dla oceniającego badaniu 1899 porównywano pozakonazol w zawiesinie doustnej (200 mg trzy razy na dobę) i flukonazol w zawiesinie (400 mg raz na dobę) lub itraconazol w roztworze doustnym (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią poddawanych cytotoksycznej chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było wystąpienie w trakcie leczenia udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, co określał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, dla których badanie było zaślepienie. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była obecność udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych po 100 dniach od randomizacji. Najczęściej stwierdzaną chorobą podstawową była noworozpoznana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia w grupie otrzymującej pozakonazol wynosił 29 dni, a w grupie otrzymującej flukonazol lub itraconazol 25 dni.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Wyniki obu badań przedstawiono w tabelach 5 i 6. U pacjentów otrzymujących zapobiegawczo pozakonazol wystąpiło mniej zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* z przełamania niż u pacjentów z grup kontrolnych.

**Tabela 5** Wyniki badań klinicznych dotyczących zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym

Badanie	Pozakonazol w zawiesinie doustnej	Grupa kontrolna <sup>a</sup>	Wartość p
Odsetek (%) pacjentów z udokumentowanym/prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym			
W trakcie leczenia <sup>b</sup>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
W ustalonym czasie <sup>c</sup>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = pozakonazol

<sup>a</sup> FLU/ITZ (1899); FLU (316)

<sup>b</sup> W badaniu 1899: był to okres od randomizacji do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni, a w badaniu 316 był to okres od pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni.

<sup>c</sup> W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do 100 dni po randomizacji, a w badaniu 316 był to okres od rozpoczęcia badania do 111 dni od rozpoczęcia badania.

<sup>d</sup> Wszyscy pacjenci poddani randomizacji

<sup>e</sup> Wszyscy pacjenci leczenia

**Tabela 6** Wyniki badań klinicznych dotyczących zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym

Badanie	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Grupa kontrolna <sup>a</sup>
Odsetek (%) pacjentów z udokumentowaną/prawdopodobną aspergilozą		
W trakcie leczenia <sup>b</sup>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
W ustalonym czasie <sup>c</sup>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol

<sup>a</sup> FLU/ITZ (1899); FLU (316)

<sup>b</sup> W badaniu 1899: był to okres od randomizacji do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni, a w badaniu 316 był to okres od pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni.

<sup>c</sup> W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do 100 dni po randomizacji, a w badaniu 316 był to okres od rozpoczęcia badania do 111 dni od rozpoczęcia badania.

<sup>d</sup> Wszyscy pacjenci poddani randomizacji

<sup>e</sup> Wszyscy pacjenci leczenia

W badaniu 1899 zaobserwowano znaczące zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny w grupie pozakonazolu [POS 49/304 (16%) w porównaniu z grupą FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0.048]. Estymaty Kaplana-Meiera wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia do 100 dni od randomizacji było większe u pacjentów leczonych pozakonazolem. Korzystne dane dotyczące przeżywalności wykazano, gdy analiza uwzględniała zgony ze wszystkich przyczyn (p= 0,0354) oraz zgony z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych (p = 0,0209).

W badaniu 316 śmiertelność ogólna była podobna (POS, 25%; FLU, 28%), ale odsetek zgonów z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych był znacznie mniejszy w grupie otrzymującej pozakonazol (4/301) niż w grupie leczonej FLU (12/299; p= 0,0413).

### Dzieci i młodzież

Nie możemy zalecić żadnej dawki pozakonazol w postaci zawiesziny doustnej w dawce w populacji pediatrycznej

### Ocena EKG

U 173 zdrowych ochotników i ochotniczek w wieku od 18 do 85 lat wykonywano w okresie 12 godzin wielokrotne, dostosowane pod względem czasu badania EKG przed podaniem oraz w trakcie stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę razem z posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu). Nie stwierdzono, aby pozakonazol powodował istotne klinicznie zmiany średniej długości odstępu QTc (odstęp QT skorygowany wg Fridericia) w porównaniu z wartościami początkowymi.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia pozakonazolu przyjętego po posiłku wynosi 3 godziny. Farmakokinetyka pozakonazolu przyjętego z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu jest liniowa zarówno po podaniu jednorazowej dawki, jak i wielokrotnych dawek do 800 mg. U pacjentów oraz u zdrowych ochotników dawki dobowe powyżej 800 mg nie powodowały dalszego zwiększenia ekspozycji. Wartość AUC w przypadku przyjęcia pozakonazolu na czczo zwiększała się mniej niż proporcjonalnie do dawek powyżej 200 mg. U zdrowych ochotników będących na czczo wykazano, że podział całkowitej dawki dobowej (800 mg) na 4 dawki po 200 mg powoduje 2,6-krotne zwiększenie ekspozycji na pozakonazol w porównaniu z podawaniem dawki 400 mg dwa razy na dobę.

### Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym u zdrowych osób



W przypadku, gdy pozakonazol w dawce 400 mg raz na dobę przyjmowany był podczas lub bezpośrednio po posiłku z dużą zawartością tłuszczu (~ 50 gramów tłuszczu), wchłanianie pozakonazolu było znacząco większe niż po podaniu przed posiłkiem. Wartości  $C_{max}$  i AUC zwiększały się odpowiednio o około 330% i 360%. W porównaniu z przyjęciem pozakonazolu na czczo, wartość AUC pozakonazolu jest 4-krotnie większa, jeśli podawany jest z posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu (~ 50 gramów tłuszczu) i około 2,6-krotnie większa gdy podawany jest z posiłkiem beztłuszczowym lub z preparatem odżywczym (14 gramów tłuszczu) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Dystrybucja

Pozakonazol jest powoli wchłaniany i powoli eliminowany. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 1774 l, a wiązanie z białkami, głównie z albuminą, wynosi >98%.

#### Metabolizm

We krwi nie stwierdza się żadnych głównych metabolitów pozakonazolu, a wpływ inhibitorów enzymów układu cytochromu P450 (CYP) na jego stężenie jest mało prawdopodobny. Spośród krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe pozakonazolu, a w mniejszej ilości są to metabolity po procesie utlenienia (z udziałem enzymów CYP450). Metabolity wydalone w moczu i z kałem stanowią około 17% dawki znakowanego pozakonazolu.

#### Wydalenie

Pozakonazol podlega wolnej eliminacji; średni okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 35 godzin (zakres od 20 do 66 godzin). Po podaniu pozakonazolu znakowanego  $^{14}C$  radioaktywność stwierdzano przede wszystkim w kale (77% dawki znakowanego pozakonazolu), głównie w postaci niezmienionego związku (66% dawki znakowanego pozakonazolu). Wydalenie nerkowe stanowi mniej istotną drogę eliminacji: w moczu znajdowało się 14% dawki znakowanego pozakonazolu (<0,2% w postaci niezmienionej). W przypadku wielokrotnego dawkowania stan stacjonarny uzyskuje się po 7-10 dniach.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### *Dzieci i młodzież (<18 lat)*

Po zastosowaniu 800 mg pozakonazolu na dobę w dawkach podzielonych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych średnie minimalne stężenia u 12 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat (776 ng/ml) były podobne do stężeń oznaczonych u 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Podobnie, w badaniach dotyczących profilaktycznego zastosowania pozakonazolu średnie stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{av}$ ) u 10 nastolatków (w wieku od 13 do 17 lat) było porównywalne z wartością  $C_{av}$  u dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat). W badaniu z udziałem 136 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 11 miesięcy do 17 lat) z neutropenią otrzymujących pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce dobowej do 18 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, u około 50% pacjentów uzyskano określony z góry cel (wartość  $C_{av}$  w 7. dobie między 500 ng/ml a 2500 ng/ml). Ekspozycje były zazwyczaj większe u starszych pacjentów (w wieku od 7 do <18 lat) niż u pacjentów młodszych (od 2 do <7 lat).

##### *Płeć*

Farmakokinetyka pozakonazolu u kobiet i mężczyzn jest porównywalna.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku (24 osoby w wieku  $\geq 65$  lat) wartości  $C_{max}$  i AUC były większe odpowiednio o 26% i 29% niż u osób młodszych (24 osoby w wieku od 18 do 45 lat). Jednak stwierdzony w badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa pozakonazolu u młodszych i starszych pacjentów był podobny.

##### *Rasa*

W porównaniu z osobami rasy białej, u osób rasy czarnej obserwowano niewielkie (16%) zmniejszenie wartości AUC i  $C_{max}$  pozakonazolu w zawieszynie doustnej, ale profil bezpieczeństwa pozakonazolu u badanych z obu grup był podobny.

### *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 > 120 kg,  $C_{av}$  jest zmniejszony o 25 %, a u pacjentów o masie < 50 kg,  $C_{av}$  jest zwiększony o 19%..

Wskazane jest ściśle kontrolowanie, czy u pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg nie występują objawy zakażeń grzybiczych z przełamania

### *Zaburzenia czynności nerek*

Pojedyncza dawka pozakonazolu w zawiesinie doustnej nie miała wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $n=18$ ,  $Cl_{kr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dlatego zmiana dawki nie jest u nich konieczna. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $n=6$ ,  $Cl_{kr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wartość AUC pozakonazolu była znacznie zróżnicowana [współczynnik wariancji (CV) >96%] w porównaniu z innymi grupami osób z zaburzeniami czynności nerek [CV <40%]. Udział nerek w eliminacji pozakonazolu jest nieznaczny, dlatego ciężkie zaburzenia czynności nerek nie powinny mieć wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu i nie zaleca się modyfikacji jego dawki. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu metodą hemodializy.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w zawiesinie doustnej średnia wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (po 6 pacjentów w każdej grupie) była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości u pacjentów z odpowiednich grup kontrolnych z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężenia niezwiązanego pozakonazolu i nie można wykluczyć, że ekspozycja na niezwiązany pozakonazol jest większa niż odnotowane zwiększenie całkowitej AUC o 60%. Okres półtrwania leku ( $t_{1/2}$ ) w fazie eliminacji był wydłużony z około 27 godzin do około 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ale należy zachować ostrożność ze względu na możliwe większe stężenie pozakonazolu w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych azolowych leków przeciwgrzybiczych, obserwowano działania związane z zahamowaniem syntezy hormonów steroidowych. Skutki hamującego wpływu na czynność nadnerczy obserwowano w badaniach toksyczności u szczurów i psów przy ekspozycji równej lub większej od uzyskanej po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi.

U psów narażonych przez co najmniej 3 miesiące na pozakonazol w stężeniach mniejszych od stężeń osiągniętych po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiła fosfolipidoza neuronów. Działania takiego nie obserwowano u małą otrzymujących pozakonazol przez rok. W trwających 12 miesięcy badaniach neurotoksyczności na psach i małpach nie obserwowano wpływu na czynność ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przy ekspozycji większej od osiągniętej po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

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

W farmakologicznym badaniu bezpieczeństwa z zastosowaniem dawki wielokrotnej u małą nie stwierdzono, aby pozakonazol w stężeniach 4,6-krotnie większych niż uzyskiwane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi wpływał na zapis elektrokardiograficzny (w tym na odstęp QT i QTc). W badaniu takim na szczurach wyniki echokardiografii nie wskazywały na cechy dekompensacji serca przy stężeniach pozakonazolu 1,4-krotnie większych od stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dawek leczniczych. Pozakonazol w stężeniach odpowiednio 1,4- i 4,6-krotnie większych od stężeń uzyskiwane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi powodował u szczurów i małą zwiększenie ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętniczego (do 29 mmHg).

Przeprowadzono badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję, rozwój około- i poporodowy u szczurów. Przy ekspozycjach mniejszych niż uzyskane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi odnotowano przypadki zmian w budowie układu kostnego i wady rozwojowe, dystocję, wydłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie średniej liczebności miotu oraz zmniejszenie żywotności pourodzeniowej. U królików pozakonazol w stężeniach większych niż uzyskane po zastosowaniu dawek leczniczych wykazywał działanie embriotoksyczne. Możliwe, że tak jak w przypadku innych azolowych leków przeciwgrzybiczych, wpływ na reprodukcję związany jest z działaniem pozakonazolu na steroidogenezę.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 80  
Symetykon  
Polisorbat 65  
Metyloceluloza  
Polioksyetylenu (8) stearynian  
Glicerolu monostearynian  
Guma ksantan  
Kwas benzoesowy  
Kwas sorbinowy  
Kwas siarkowy  
Sodu benzoesan (E 211)  
Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Glicerol  
Glukoza ciekła suszona rozpyłowo  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Aromat wiśniowy (825.0275U), zawierający glikol propylenowy, naturalny i sztuczny aromat  
Woda do wstrzykiwań  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka o pojemności 125 ml (ze szkła oranżowego typu III), zawierająca 105 ml zawiesiny, zamknięta plastikową zakrętką (PP/HDPE/LDPE) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera torebkę z polistyrenową łyżką miarową z uchwytem oraz zaznaczonymi

objętościami 2,5 ml i 5 ml.  
Całość w tekturowym pudełku.

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

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25470

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2019

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.10.2022 r.