

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg pozakonazolu.

Każdy ml zawiera 18 mg pozakonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 462 mg (20 mmol) sodu.

Każda fiolka zawiera 6680 mg cyklodekstryny (w postaci soli sodowej eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD)).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty płyn, bezbarwny do żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybnik oporne 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 definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Noxafil dostępny jest także w postaci przeznaczonej do podawania doustnego (Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe oraz Noxafil 40 mg/ml zawiesina doustna). Zaleca się przejście na stosowanie postaci przeznaczonej do podawania doustnego, jak tylko będzie na to pozwalał stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zalecane dawkowanie przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w zależności od wskazania

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia (Patrz punkt 5.2)
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	Dawka wysycająca produktu Noxafil wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, następnie 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	Dawka wysycająca produktu Noxafil wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, 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 Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów przekroczy 500 komórek w mm ³ .

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Produktu Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względów bezpieczeństwa stwierdzonych w badaniach nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Produkt Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wymaga rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem. Noxafil należy podawać z centralnego dostępu dożylnego przez centralny cewnik dożylny lub cewnik centralny założony obwodowo (PICC) w powolnym wlewie dożylnym (iv.) przez około 90 minut (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Produktu Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Jeśli centralny cewnik dożylny nie jest dostępny, wówczas pojedynczy wlew może być podany przez obwodowy cewnik dożylny. W przypadku podawania przez obwodowy cewnik dożylny wlew powinien trwać około 30 minut, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu podania wlewu (patrz punkt 4.8).

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Noxafil osobom z nadwrażliwością 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) zapalenie wątroby manifestujące się klinicznie). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko.

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

Monitorowanie 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 w czasie stosowania produktu Noxafil stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczenia parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Noxafil 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 Noxafil nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Noxafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z warunkami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, do których należy:

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

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

U pacjentów średnie maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są 4-krotnie większe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych po podaniu zawiesiny doustnej. Nie można w związku z tym wykluczyć zwiększonego wpływu na odstęp QTc. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku podawania pozakonazolu obwodowo, gdyż zalecany czas podawania wlewu wynoszący 30 minut może dodatkowo przyczynić się do zwiększenia C_{max} .

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Midazolam i inne benzodiazepiny

Ze względu na ryzyko przedłużającej się sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne stosowanie pozakonazolu z którymkolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Toksyczne oddziaływanie winkrystyny

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

Antybiotyki z grupy pochodnych ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) oraz efawirenz stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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 w miarę upływu czasu rosnąć (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku wyższych poziomów ekspozycji uzyskiwanych po stosowaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są na chwilę obecną ograniczone.

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).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 462 mg (20 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 23% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu leczniczego odpowiada 46% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Uważa się, że produkt leczniczy Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji reprezentuje wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Cyklodekstryna

Ten produkt leczniczy zawiera 6680 mg cyklodekstryny na fiolkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez p-glikoproteinę (P-gp). Z tego względu związki będące inhibitorami (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna i tym podobne) lub induktorami (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe i tym podobne) wyżej wymienionych szlaków eliminacji, mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

Ryfabutyna

Po podaniu 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, nie jest znany.

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.

Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

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

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

Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. 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), powodując zatrucie. Jednoczesne podawanie pozakonazolu i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

Alkaloidy barwinka

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

w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie jest dostępne inne leczenie przeciwwgrzybicze.

Ryfabutyna

Po podaniu doustnym pozakonazol zwiększał C_{max} i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również powyżej odnośnie wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się 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. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zalecane jest, żeby dawka syrolimusu została znacznie zmniejszona w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często monitorować minimalne stężenia syrolimusu w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać w momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę syrolimusu. Należy zaznaczyć, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W wyniku tego minimalne stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń terapeutycznych. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

Cyklosporyna

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

Takrolimus

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

Inhibitory proteazy HIV

Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych leków antyretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg jeden raz na dobę) przez 7 dni u zdrowych osobników zwiększało C_{max} i AUC atazanawiru średnio odpowiednio 2,6-krotnie oraz 3,7-krotnie (w zakresie od 1,2 do 26-krotnie). Po jednoczesnym podawaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg na dobę) przez siedem dni u zdrowych osobników C_{max} i AUC atazanawiru

zwiększało się średnio odpowiednio 1,5-krotnie i 2,5-krotnie (zakres od 0,9 do 4,1-krotnie). Włączeniu pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie poziomów bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem leków antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4

W badaniu na zdrowych ochotnikach, podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg jeden raz na dobę przez 10 dni) zwiększało AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) zwiększały C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) odpowiednio średnio 1,3-krotnie i 4,6-krotnie (zakres od 1,7 do 6,4-krotnie). Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zwiększał C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie odpowiednio 1,6-i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6-krotnie). Obie dawki pozakonazolu zwiększały C_{max} i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio 2,2- i 4,5-krotnie. Dodatkowo, jednocześnie podawany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin. Jeśli pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benzodiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam), należy rozważyć dostosowanie dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego (patrz punkt 4.4).

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

W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności związanych z lekami blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki leku z grupy blokerów kanałów wapniowych.

Digoksyne

Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyne. Z tego powodu pozakonazol może zwiększać stężenie digoksyne w osoczu i należy kontrolować stężenie digoksyne 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 glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność szczurów płci męskiej w dawce do 180 mg/kg (2,8-krotność ekspozycji uzyskanej w wyniku podania dawki 300 mg dożylnie u ludzi) ani szczurów płci żeńskiej 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

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań, w których oceniano zawiesinę doustną.

Produkt Noxafil 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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

W początkowych badaniach z udziałem zdrowych ochotników podanie pojedynczej dawki pozakonazolu we wlewie trwającym 30 minut przez obwodowy cewnik dożylny było związane z występowaniem reakcji w miejscu podania wlewu u 12% badanych (zakrzepowe zapalenie żył u 4% badanych). Stosowanie dawek wielokrotnych pozakonazolu podawanych przez obwodowy cewnik dożylny było związane z występowaniem zakrzepowego zapalenia żył (częstość występowania 60%). W późniejszych badaniach pozakonazol podawano w związku z tym przez centralny cewnik dożylny. Jeśli centralny cewnik dożylny nie był od razu dostępny, pacjenci mogli otrzymywać pojedynczy wlew trwający 30 minut przez obwodowy cewnik dożylny. Podawanie wlewu dłużej niż przez 30 minut do żyły obwodowej prowadzi do częstszego występowania reakcji w miejscu podania wlewu i zakrzepowego zapalenia żył.

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 stosowanego 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. Nie są dostępne dane dotyczące 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%).

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 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, krwotoki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	reakcje alergiczne
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko:	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi
Częstość nieznana:	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 psychotyczne, 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 [§] , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym [§] , 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 spłylenie oddechu
Rzadko:	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często: Niezbyt często: Rzadko:	nudności wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa, obrzęk jamy ustnej krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: Niezbyt 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, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: Niezbyt często: Rzadko:	wysypka, świąd owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyt często:	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często: Rzadko:	zaburzenia miesiączkowania ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: Niezbyt często: Rzadko:	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, 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 Niezbyt często:	zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej

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

§ 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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne 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* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* i gatunki z rodzaju *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*; jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność pozakonazolu przeciwko tym drobnoustrojom.

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. epidemiological cut-off, ECOFF) dla szczepów *Aspergillus spp.*

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

Wartości ECOFF wg EUCAST:

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

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

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

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

- *Candida albicans*: S \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

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

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

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

Doświadczenie kliniczne

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

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

Do badania 5520 włączono 279 osób, z czego 268 otrzymało przynajmniej jedną dawkę pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W kohorcie 0 celem badania była ocena tolerancji pojedynczej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podanego przez centralny dostęp naczyniowy.

Kohorty 1 i 2 obejmowały pacjentów z AML lub MDS, którzy niedawno poddawani byli chemioterapii i u których doszło do rozwoju istotnej neutropenii lub u których spodziewano się wystąpienia istotnej neutropenii. W kohortach 1 i 2 oceniano dwie różne grupy różniące się dawkowaniem: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 200 mg raz na dobę (kohorta 1) oraz 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 300 mg raz na dobę (kohorta 2).

Kohorta 3 obejmowała: 1) pacjentów z AML lub MDS, którzy niedawno poddawani byli chemioterapii i u których doszło do rozwoju istotnej neutropenii lub u których spodziewano się wystąpienia istotnej neutropenii lub 2) pacjentów po HSCT poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu w ramach profilaktyki lub leczenia GVHD. Te podgrupy pacjentów poddawano uprzednio ocenie w ramach głównego badania kontrolowanego dotyczącego pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej [patrz Badania Kliniczne (14.2)]. 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 Hispanoamerykanami ani Latynosami (92%) oraz 55% uczestników badania stanowili mężczyźni. W badaniu wzięło udział 155 (65%) pacjentów z AML lub MDS oraz 82 (35%) pacjentów po HSCT (zasadnicze rozpoznanie w momencie włączenia 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 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 itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów, leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79%).

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

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

	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Zewnętrzna grupa kontrolna
Całkowity odsetek odpowiedzi	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Powodzenie wg gatunku Wszystkie potwierdzone mykologicznie gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i> spp. ³		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. niger</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
	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

¹W tym mniej znane oraz nieznanne gatunki.

nie tolerowali lub mieli zakażenie oporne na amfoterycynę B lub itraconazol, siedmiu pacjentów uznano za reagujących na leczenie.

Chromoblastomikoza/Grzybniak

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

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. Invasive Fungal Infections, IFI) (Badania 316 i 1899)

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, 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 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 itraconazolu.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Patrz Tabela 4 i Tabela 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 4. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Kontrola ^a	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 = itrakonazol; POS = pozakonazol.

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

Tabela 5. 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 = itrakonazol; POS = pozakonazol.

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

W badaniu 1899 obserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16%) 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

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży.

W badaniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, szesnastu pacjentów w wieku 8–17 lat leczono pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce wynoszącej 800 mg/dobę. Na podstawie dostępnych danych dotyczących tych 16 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa stosowania jest podobny do występującego u pacjentów w wieku ≥ 18 lat.

Ponadto, dwunastu pacjentów w wieku 13–17 lat otrzymywało pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce wynoszącej 600 mg/dobę w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (Badania 316 i 1899). Profil bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów w wieku < 18 lat wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych. Na podstawie danych farmakokinetycznych u 10 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil farmakokinetyczny jest podobny do obserwowanego u pacjentów w wieku \geq 18 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Ocena badania EKG

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zależności farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne

Zaobserwowano związek między proporcją całkowitej ekspozycji na lek i MIC (AUC/MIC), a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny (ang. critical ratio) dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił \sim 200. Szczególnie istotne 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 pozakonazolu (^{14}C -pozakonazolu) w postaci zawiesiny doustnej aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% znakowanej dawki), z czego większość stanowił niezmienny związek (66% znakowanej dawki). Drogą nerkową usuwana jest niewielka część leku: 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (<0,2% znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan stacjonarny osiągnięty jest do 6. dnia leczenia w dawce 300 mg (raz na dobę po dawce wysycającej obejmującej dwie dawki po 300 mg w pierwszym dniu leczenia).

Po podaniu pojedynczej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w zakresie dawek 50-200 mg, stężenia pozakonazolu w osoczu wzrosły w większym

stopniu tj. nieproporcjonalnie do dawki; dla porównania, w zakresie dawek od 200 do 300 mg obserwowano zależny od dawki wzrost stężenia pozakonazolu.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Dzieci (w wieku < 18 lat)

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 5.3).

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u młodszych i starszych pacjentów jest porównywalna. Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa między pacjentami geriatrycznymi a pacjentami w młodszym wieku, w związku z czym nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów geriatrycznych.

Rasa

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

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

Masa ciała

Dane z modeli farmakokinetycznych w przypadku pozakonazolu w postaci tabletek wskazują na to, że poziom ekspozycji ogólnoustrojowej na pozakonazol może być niższy u osób o masie ciała większej niż 120 kg. Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych mimo stosowanego leczenia. Pacjenci o małej masie ciała (<60 kg) mogą częściej doświadczać większych stężeń pozakonazolu w osoczu i powinni być szczególnie monitorowani w celu wykrycia wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

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 niezwiązany 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 stężeń leku mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok.

W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych od osiągniętych 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 przeciwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

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, a w przypadku doustnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 4 dni do 9 miesięcy) nie stwierdzono podobnych zmian w mózgu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, z związku z czym nie jest zalecane stosowanie pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Noxafil nie wolno rozcieńczać w:

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

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem zawierająca 16,7 ml roztworu.

Wielkości opakowania: 1 fiolka

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

Instrukcja podawania produktu Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

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

Siarczan amikacyny
Kaspofungina
Cyprofloksacyna
Daptomycyna
Chlorowodorek dobutaminy
Famotydyna
Filgrastym
Siarczan gentamycyny
Chlorowodorek hydromorfonu
Lewofloksacyna
Lorazepam
Meropenem
Mikafungina
Siarczan morfiny
Dwuwinian norepinefryny
Chlorek potasu
Chlorowodorek wankomycyny

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

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy przed podaniem poddać kontroli wzrokowej, czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu Noxafil 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 z lokalnymi przepisami.

Produktu Noxafil nie wolno rozcieńczać w:

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/004 1 fiołka

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/09/2020

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