

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole SP 40 mg/ml zawiesina doustna

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała zawiesina

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Posaconazole SP 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 leków 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;
- Kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- Kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

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

Posaconazole SP jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjenci po przeszczepie szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

### 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.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Zalecane dawkowanie w zależności od wskazania

<b>Wskazanie</b>	<b>Dawka i czas trwania leczenia</b>
Niewrażliwe inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/Pacjenci z nietolerancją i IZG	400 mg (10 ml) dwa razy na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują posiłków lub preparatów odżywczych preparat Posaconazole SP należy podawać w dawce 200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Dawka początkowa to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. Każdą dawkę preparatu Posaconazole SP należy podawać z posiłkiem lub preparatem odżywczym u pacjentów, którzy nie tolerują pokarmów, w celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. Każdą dawkę preparatu Posaconazole SP należy podawać z posiłkiem lub preparatem odżywczym u pacjentów, którzy nie tolerują pokarmów, w celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie preparatu Posaconazole SP należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu gdy liczba neutrofilów przekroczy 500 komórek w mm <sup>3</sup> .

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (takimi jak ciężka biegunka) są ograniczone. Pacjenci z ciężką biegunką lub wymiotami powinni być ściśle monitorowani, w celu wykrycia przełomu zakażeń grzybiczych.

Przed podaniem zawiesina doustna musi być dokładnie wymieszana.

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

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby: W związku z ograniczoną ilością danych, dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, brak zaleceń, co do modyfikacji dawki. Badania u niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wykazały zwiększenie stężenia leku w surowicy i wydłużenie czasu półtrwania wraz z pogarszaniem się czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania pozakonazolu u pacjentów poniżej 18 roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA - simwastatyny, 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 preparat Posaconazole SP osobom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

Toksyczność dla wątroby: Donoszono o reakcjach ze strony wątroby w czasie stosowania pozakonazolu (np. niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej, i/lub zapalenie wątroby manifestujące się klinicznie). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów występowały rzadko. Pozakonazol należy ostrożnie stosować u pacjentów ze znacznym stopniem zaburzenia czynności wątroby. U takich pacjentów wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji może powodować zwiększenie stężenia leku w surowicy.

Monitorowanie czynności wątroby: Pacjenci, u których w czasie stosowania preparatu Posaconazole SP stwierdzono podwyższone wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczanie czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia preparatem Posaconazole SP 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. Preparatu Posaconazole SP nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc. (patrz punkty 4.3 i 4.5). Posaconazole SP 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.

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

Ryfabutylna: Należy unikać jednoczesnego stosowania z pozakonazolem, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

Produkt zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z występującym zaburzeniem wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego preparatu.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

##### Wpływ innych leków na pozakonazol:

Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i jest usuwany przez p-glikoproteinę (P-gp) w warunkach *in vitro*. 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 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 do 45 % i 50 %. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenu, chyba, że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

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

*Antagoniści receptora  $H_2$  i inhibitory pompy protonowej:* Stężenie pozakonazolu w osoczu ( $C_{max}$  oraz AUC) było mniejsze o 39 % w czasie jednoczesnego stosowania z cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę), w wyniku zmniejszonego wchłaniania leku, prawdopodobnie w następstwie zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i cymetydyny, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Nie badano wpływu pozostałych antagonistów receptora  $H_2$  (np. famotydyna, ranitydyna) i inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazol), które mogą zmniejszać kwasność soku żołądkowego przez kilka godzin, na stężenie pozakonazolu w osoczu, ale może dochodzić do zmniejszenia biodostępności. Z tego względu, jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania.

##### Wpływ pozakonazolu na inne leki:

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych zdarzeń niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i/lub zdarzenia niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta, chyba że pozakonazol jest stosowany w ściśle znormalizowany sposób z pokarmem, z uwagi na duży wpływ pokarmu na ekspozycję na pozakonazol (patrz punkt 5.2).

*Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4):* Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Równoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków torsade des pointes (patrz punkt 4.3).

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

*Inhibitory reduktazy HMG-CoA, metabolizowane przez CYP3A4* (np. simwastatyna, 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:* Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) w osoczu co może powodować działanie neurotoksyczne. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i alkaloidów barwinka, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. W przypadku równoczesnego podawania, zaleca się rozważenie modyfikacji dawki alkaloidów barwinka.

*Ryfabutyna:* Pozakonazol zwiększa  $C_{max}$  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).

*Cyklosporyna:* W grupie pacjentów po przeszczepie serca, otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podawanie 200 mg pozakonazolu 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 jeden śmiertelny przypadek 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.

*Syrolimus:* Wielokrotne doustne podawanie pozakonazolu (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) u zdrowych osobników. 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 zwrócić uwagę, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W wyniku tego, stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń terapeutycznych. Dlatego należy zwrócić uwagę na wartości stężeń wyższe, niż zwykle osiągane stężenia terapeutyczne i zwrócić szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

*Inhibitory proteazy HIV:* Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych związków antyretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne podawanie doustne pozakonazolu (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 doustnym podawaniu pozakonazolu (400 mg 2 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 poziomu bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie zdarzeń niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem związków antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

*Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4:* W badaniu na zdrowych ochotnikach podawanie pozakonazolu (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 doustnego pozakonazolu (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 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 doustnie pozakonazol (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), z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego należy rozważyć dostosowanie dawki.

*Leki blokujące kanały wapniowe, metabolizowane przez CYP3A4* (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nisoldypina): W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych z tymi lekami. Może być konieczne dostosowanie dawki leku z grupy blokerów kanałów wapniowych.

*Digoksyna:* Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyny w osoczu. Z tego powodu pozakonazol może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu i należy kontrolować stężenie digoksyny rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

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

#### 4.6 Ciąża i laktacja

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.

Pozakonazol przechodzi do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano wydzielania pozakonazolu z mlekiem ludzkim. Rozpoczynając leczenia pozakonazolem należy zaprzestać karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem pozakonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu oceniono u >2400 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych, oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny

<b>Tabela 2:</b> Zdarzenia niepożądane, przedstawione według układów i częstości występowania <i>Często (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</i>	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> Często: Niezbyt często: Rzadko:	neutropenia trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Niezbyt często: Rzadko:	reakcje alergiczne reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b> Rzadko:	medoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często: Niezbyt często:	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt hiperglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Rzadko:	zaburzenia psychiatryczne, depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często: Niezbyt często: Rzadko:	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b> Niezbyt często: Rzadko:	niewyraźne widzenie dwojenie, mroczki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b> Rzadko:	uszkodzenie słuchu



<b>Zaburzenia serca</b> Niezbyt często:  Rzadko:	zespół wydłużonego QT <sup>s</sup> , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym <sup>s</sup> , kołatanie serca wielokształtny częstoskurcz komorowy torsade de pointe, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia serowego
<b>Zaburzenia naczyń</b> Niezbyt często: Rzadko:	nadciśnienie, niedociśnienie zator płuc, zakrzepica żył głębokich
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Rzadko:	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> Często:  Niezbyt często: Rzadko:	wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów zapalenie trzustki krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelita
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Często:  Niezbyt często: Rzadko:	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), uszkodzenie hepatocytów*, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzępoczące drżenie rąk
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często: Niezbyt często: Rzadko :	wysypka owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b> Niezbyt często:	ból pleców
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> Niezbyt często:  Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> Niezbyt często: Rzadko:	zaburzenia miesiączki ból piersi

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często:	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia
Niezbyt często:	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie
Rzadko:	obrzęk języka, obrzęk twarzy
<b>Badania</b>	
Niezbyt często:	zmiany stężeń innych leków

<sup>§</sup> Patrz punkt 4.4.

\* Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

#### 4.9 Przedawkowanie

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

Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy.

### 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 $\alpha$ -demetylasy 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 działa na *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.

##### Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

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

##### Zależności farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne:

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

### Doświadczenie kliniczne:

#### *Aspergiloza inwazyjna*

W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (ang. salvage therapy trial) oceniano stosowany doustnie pozakonazol w dawce podzielonej 800 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itraconazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych leków. Wyniki kliniczne porównywane z wynikami 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 grupy zewnętrznej. Jednakże, nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną kontrolą należy oceniać ostrożnie.

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

	Pozakonazol	Zewnętrzna grupa kontrolna
Całkowity odsetek odpowiedzi	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Powodzenie wg gatunku</b> Wszystkie potwierdzone mikologicznie gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

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

*Chromoblastomikoza/grzybniak*: 9 z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem 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 dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 296 dni, a maksymalny czas leczenia 460 dni.

*Leczenie wrażliwej na azole kandydozy jamy ustnej i gardła. (ang. Oropharyngeal Candidiasis -OPC)*  
Randomizowane, zaślepienie ze strony oceniającego, kontrolowane badanie wykonano u pacjentów z wrażliwą na azole kandydozą jamy ustnej i gardła zakażonych HIV (przed rozpoczęciem leczenia od większości pacjentów izolowano *C. albicans*). Główną zmienną skuteczności był współczynnik odpowiedzi klinicznej (określany jako wyleczenie lub poprawa) po 14 dniach leczenia. Pacjentom

<sup>1</sup>w tym mniej znane oraz nieznanne gatunki

podawano pozakonazol lub flukonazol w postaci zawiesiny doustnej (pozakonazol i flukonazol podawano w następujący sposób: 100 mg dwa razy na dobę w ciągu 1. dnia, a następnie 100 mg raz na dobę przez 13 dni).

Współczynniki odpowiedzi klinicznej dla powyższego badania przedstawiono poniżej w Tabeli 4. Wykazano, że współczynnik odpowiedzi klinicznej dla pozakonazolu w 14. dniu oraz w 4 tygodnie po zakończeniu leczenia nie jest gorszy niż dla flukonazolu.

**Table 4.** Współczynniki odpowiedzi klinicznej w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła

Punkt końcowy	Pozakonazol	Flukonazol
Współczynnik odpowiedzi klinicznej w dniu 14.	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Współczynnik odpowiedzi klinicznej w 4 tygodnie po zakończeniu leczenia	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Współczynnik odpowiedzi klinicznej obliczano dzieląc liczbę pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną (wyleczenie lub polepszenie) przez całkowitą liczbę pacjentów branych pod uwagę w analizie.

*Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (ang. Invasive Fungal Infections - IFIs) (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 przeszczepie szpiku 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. Ocena 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 wyniósł 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 zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią otrzymujących chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Głównym punktem końcowym określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w czasie leczenia. Ocena 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. Nowozdiagnozowana ostra białaczka szpikowa była najczęstszą przyczyną (435/602; [72 %]). Średni czas leczenia wyniósł 29 dni dla pozakonazolu i 25 dni dla flukonazolu i itraconazolu.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym przełomowym zakażeniem była aspergilloza. Patrz Tabela 5 i Tabela 6 w których zebrano wyniki z obu badań. Mniejsza ilość przełomowych zakażeń *Aspergillus* występowała u pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych.

**Tabela 5.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Badanie	Pozakonazol	Kontrola <sup>a</sup>	P
<b>Ilość (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną IFI</b>			
<b>W okresie leczenia<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009

316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>W zdefiniowanym czasie<sup>c</sup></b>			
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.

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).  
b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu + 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. po rozpoczęciu leczenia.  
d: Wszyscy randomizowani  
e: Wszyscy leczeni

**Tabela 6.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Badanie	Pozakonazol	Kontrola <sup>a</sup>
<b>Ilość (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną aspergillozą</b>		
<b>W okresie leczenia<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>W zdefiniowanym czasie<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).  
b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu + 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. po rozpoczęciu leczenia.  
d: Wszyscy randomizowani  
e: Wszyscy leczeni

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

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

#### Stosowanie leku u dzieci i młodzieży

W badaniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych szesnastu pacjentów w wieku 8-17 lat leczono dawką 800 mg/dobę. Na podstawie dostępnych danych od 16 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa jest podobny do występującego u pacjentów  $\geq$  18 lat.

Ponadto dwunastu pacjentów w wieku 13-17 lat otrzymywało 600 mg/dobę w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (badania 316 i 1899). Profil bezpieczeństwa u pacjentów < 18 lat wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych. Na podstawie wyników farmakokinetycznych u 10 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil farmakokinetyczny jest podobny do obserwowanego u pacjentów  $\geq$  18 lat.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

#### Ocena badania EKG

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu (400 mg dwa razy na dobę z bogatotłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 18 do 85 roku życia 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 badania.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Mediana wartości  $t_{max}$  dla pozakonazolu wynosi 3 godziny (karmieni pacjenci). Farmakokinetyka pozakonazolu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym z bogatotłuszczowym posiłkiem jest liniowa dla dawek do 800 mg. W przypadku podawania pacjentom i zdrowym ochotnikom dawek większych niż 800 mg na dobę nie zaobserwowano dalszego zwiększenia stężenia leku. Na czczo, wzrost wartości AUC był mniejszy niż wynikający z proporcji dla dawek większych niż 200 mg. U zdrowych ochotników podanie bez przyjmowania posiłku całkowitej dawki dobowej (800 mg) w postaci 4 dawek podzielonych po 200 mg w porównaniu do 2 dawek podzielonych po 400 mg zwiększa stężenie pozakonazolu w surowicy o ponad 58 % w ciągu 48 godzin.

### Wpływ pokarmu na wchłanianie leku u zdrowych ochotników

W porównaniu z podawaniem na czczo wartość AUC dla pozakonazolu jest ok. 2,6 raza większa po podaniu z posiłkiem niskotłuszczowym lub preparatem odżywczym (14 mg tłuszczu) i 4 razy większa, po podaniu z posiłkiem bogatotłuszczowym (~ 50 gramów tłuszczu). Pozakonazol należy przyjmować podczas posiłku lub razem z preparatem odżywczym (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Pozakonazol wchłania się wolno i jest wolno wydalany. Charakteryzuje się dużą pozorną objętością dystrybucji (1774 litrów) i silnie wiąże się z białkami osocza (> 98 %), głównie z albuminami.

### Metabolizm

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

### Wydalenie

Wydalenie pozakonazolu przebiega wolno, zaś średni okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 35 godzin (od 20 do 66 godzin). Po podaniu znakowanego pozakonazolu ( $^{14}C$ -pozakonazolu), aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77 % znakowanej dawki), z czego większość stanowił niezmieniony związek (66 % znakowanej dawki). Drogą nerkową usuwana jest niewielka część leku: 14 % znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (< 0,2 % znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan równowagi osiągany jest po 7 do 10 dniach podawania leku.

### Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

#### *Dzieci (< 18 lat)*

Po podaniu 800 mg pozakonazolu na dobę w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów między 8 a 17 rokiem życia (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Brak jest danych farmakokinetycznych u pacjentów poniżej 8 roku życia. Podobnie w badaniu profilaktyki średnia średniego stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym ( $C_{av}$ ) była podobna u 10 młodocianych (od 13 do 17 lat) do  $C_{av}$  u dorosłych ( $\geq 18$  lat).

#### *Płeć*

Farmakokinetyka pozakonazolu jest podobna u mężczyzn i kobiet.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenie czynności nerek*

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 fakt, że pozakonazol jest w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę leku, dlatego modyfikacja dawki nie jest zalecana. Pozakonazol nie jest usuwany z ustroju w czasie hemodializy.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Podczas badania, wykonanego u niewielkiej liczby pacjentów ( $n=12$ ) z zaburzeniem czynności wątroby, wykazano zwiększenie stężenia leku w surowicy, związany z wydłużeniem okresu półtrwania leku u tych pacjentów (odpowiednio 26,6; 35,3 i 46,1 godzin u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu z 22,1 godzinami u osób z prawidłową czynnością wątroby). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaobserwowano około dwukrotne zwiększenie AUC w stanie równowagi. Ze względu na ograniczoną ilość danych, pochodzących od pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż wydłużony okres półtrwania może powodować zwiększenie stężenia leku w surowicy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych leków przeciwrzybiczych 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 ponad 3 miesiące u psów dla stężeń leku mniejszych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fofolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych od osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

W trwającym dwa lata badaniu na szczurach, stwierdzono przypadki fosfolipidozy płuc, która powodowała rozszerzenie i niedrożność pęcherzyków płucnych. Powyższe obserwacje nie muszą świadczyć o możliwości wystąpienia zmian czynnościowych u ludzi.

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podania małpom nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla stężeń 4,6 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 1,4 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 1,4 i 4,6 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

Wykonano badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję i rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchyłań 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 osiąganých w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń, osiąganých w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwwgrzybiczych z grupy azoli wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 80

Symetikon

Sodu benzoesan (E211)

Sodu cytrynian dwuwodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Glicerol

Guma ksantanowa

Syrop glukozowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Syntetyczny dodatek smakowy wiśniowy, zawierający alkohol benzylowy i glikol propylenowy

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.



### **6.3 Okres ważności**

W nieotwartym opakowaniu: 2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 4 tygodnie.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie zamrażać.

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

Butelka o pojemności 123 ml (szkło oranżowe typ IV) zawierająca 105 ml zawiesiny doustnej, zamknięta plastikowym polipropylenowym korkiem z blokadą uniemożliwiająca jego otwarcie przez dziecko wraz z polistyrenową miarką do odmierzenia dwóch objętości: 2,5 ml i 5 ml.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/321/001

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

25 października 2005

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Francja

## **B WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

#### A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### BUTELKA (*Pudełko tekturowe*)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole SP 40 mg/ml zawiesina doustna  
pozakonazol

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także płynną glukozę.  
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej.  
Do opakowania dołączona jest miarka.

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności  
Jakakolwiek pozostałość leku należy wyrzucić po 4 tygodniach od otwarcia butelki.

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/321/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Posaconazole SP

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA (Nalepka)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Posaconazole SP 40 mg/ml zawiesina doustna  
pozakonazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także płynną glukozę.  
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej.  
Do opakowania dołączona jest miarka.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Jakakolwiek pozostałość leku należy wyrzucić po 4 tygodniach od otwarcia butelki.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.



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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/321/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Posaconazole SP 40 mg/ml zawiesina doustna pozakonazol

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Posaconazole SP i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Posaconazole SP
3. Jak stosować lek Posaconazole SP
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Posaconazole SP
6. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK POSACONAZOLE SP I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Posaconazole SP należy do grupy triazolowych związków przeciwgrzybiczych. Lek ten stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu wielu rodzajów zakażeń grzybiczych. Posaconazole SP działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Posaconazole SP może być stosowany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:

- Zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Aspergillus*, które nie reagują na leki przeciwgrzybicze – amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- Zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Fusarium*, które nie reagują na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- Zakażeń wywołanych przez grzyby i zwanych chromoblastomikozą i grzybniakiem, które nie reagują na leczenie itraconazolem lub w przypadku gdy leczenie itraconazolem musi być przerwane;
- Zakażeń wywołanych przez grzyby zwane *Coccidioides*, które nie reagują na jeden lub więcej z następujących leków – amfoterycyna B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- Pierwotnych zakażeń jamy ustnej i gardła (znanych jako pleśniawki), spowodowanych przez grzyby zwane *Candida*.

Posaconazole SP można stosować, aby zapobiec zakażeniu grzybiczemu u pacjentów, których układ odpornościowy może być osłabiony z powodu stosowania innych leków lub chorób.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU POSACONAZOLE SP

#### Kiedy nie stosować leku Posaconazole SP

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na pozakonazol lub którykolwiek z pozostałych składników leku Posaconazole SP.  
Jeśli pacjent stosuje leki zawierające alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu migreny).  
Pozakonazol może zwiększać stężenie tych leków we krwi, co może prowadzić do poważnego zmniejszenia przepływu krwi przez pewne części ciała i uszkodzenia tkanek.

- Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków. Pozakonazol może zwiększać stężenie tych leków we krwi, co może prowadzić do bardzo poważnych zaburzeń rytmu serca:
  - terfenadyna (stosowana w leczeniu alergii)
  - astemizol (stosowany w leczeniu alergii)
  - cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądkowych)
  - pimozyd (stosowany w leczeniu objawów zespołu Tourette'a)
  - halofantryna (stosowana w leczeniu malarii)
  - chinidyna (stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- Jeśli pacjent stosuje simwastatynę, lowastatynę, atorwastatynę i inne podobne leki (zwane inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub statynami), które są stosowane w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi.

Lista innych leków, mogących wchodzić w interakcje z lekiem Posaconazole SP, wymieniona jest w punkcie „Stosowanie leku Posaconazole SP z innymi lekami”.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Posaconazole SP**

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Poza lekami wymienionymi powyżej, których nie wolno stosować równocześnie z pozakonazolem z powodu ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca, są inne leki, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Ryzyko to może być większe gdy stosuje się je z pozakonazolem. Należy się upewnić, że lekarz prowadzący został poinformowany o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta (wydawanych na receptę i bez recepty).

Należy poinformować lekarza prowadzącego:

- Jeśli kiedykolwiek w przeszłości stwierdzono reakcję alergiczną na inne leki pochodne azolu lub triazolu, w tym ketokonazol, flukonazol, itrokonazol lub worikonazol.
- Jeśli w przeszłości lub obecnie występują problemy z wątrobą może być konieczne wykonanie specjalnych badań krwi w czasie stosowania leku Posaconazole SP.
- Jeśli pacjent ma problemy z nerkami i stosuje leki, które wpływają na nerki.
- Jeśli występuje u pacjenta ciężka biegunka lub wymioty, ponieważ te dolegliwości mogą ograniczać skuteczność leku Posaconazole SP
- Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany, że występują u niego następujące stany:
  - Nieprawidłowości w rytmie serca (EKG), które wskazują na występowanie zespołu wydłużonego odstępu QTc
  - Osłabienie mięśnia serca lub niewydolność serca
  - Bardzo wolna czynność serca
  - Jakikolwiek zaburzenia pracy serca
  - Jakikolwiek zaburzenia związane ze stężeniem potasu, magnezu lub wapnia we krwi.

Należy pamiętać, że lek Posaconazole SP jest przeznaczony do stosowania tylko u dorosłych (u osób starszych niż 18 lat).

### **Stosowanie leku Posaconazole SP z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy zapoznać się z podaną powyżej listą leków, których nie wolno stosować w czasie leczenia lekiem Posaconazole SP.

Są inne leki, które czasami można podawać w czasie stosowania leku Posaconazole SP, ale może być konieczna specjalna opieka.

Niektóre leki mogą zwiększać (prawdopodobnie zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) lub zmniejszać (prawdopodobnie powodując brak skuteczności) stężenia pozakonazolu we krwi.

Do leków zmniejszających stężenie pozakonazolu we krwi należą:

- Ryfabutyna i ryfampicyna (stosowane w leczeniu niektórych zakażeń). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną konieczne będzie kontrolowanie morfologii krwi i monitorowanie wystąpienia niektórych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny.
- Pewne leki stosowane w leczeniu lub zapobieganiu napadom padaczkowym, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, primidon.
- Efavirenz, lek który jest stosowany w zakażeniach HIV.
- Leki stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu w żołądku, takie jak: cymetydyna i ranitydyna lub omeprazol i podobne leki zwane inhibitorami pompy protonowej.

Posaconazole SP może zwiększać stężenie niektórych leków we krwi (prawdopodobnie zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych). Należą do nich:

- Winkrystyna, winblastyna i inne alkaloidy barwinka (stosowane w leczeniu chorób nowotworowych)
- Cyklosporyna (stosowana po przeszczepach)
- Takrolimus i sirolimus (stosowany po przeszczepach)
- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu niektórych zakażeń)
- Leki stosowane w leczeniu HIV zwane inhibitorami proteazy (w tym lopinawir i atazanawir, które są stosowane z rytonawirem) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam i inne podobne leki zwane benzodiazepinami (stosowane jako środki uspokajające lub środki zwiotczające mięśnie)
- Diltiazem, werapamil, nifedypina, nisoldypina i niektóre z innych leków zwanych blokerami kanałów wapniowych (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego)
- Digoksyna (stosowana w niewydolności serca)
- Pochodne sulfonilomocznika takie jak glipizyd (stosowane w leczeniu cukrzycy).

#### **Stosowanie leku Posaconazole SP z jedzeniem i pićciem**

Każdą dawkę leku Posaconazole SP należy przyjmować podczas posiłków lub z preparatem odżywczym, jeśli pacjent nie toleruje pokarmów, w celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym. Więcej informacji jak stosować zawiesinę znajduje się w punkcie 3. tej ulotki.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Należy poinformować lekarza prowadzącego o ciąży lub podejrzeniu ciąży zanim rozpocznie się stosowanie leku Posaconazole SP. Nie wolno stosować leku Posaconazole SP podczas ciąży, chyba że lekarz prowadzący zaleci inaczej. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie stosowania leku Posaconazole SP. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Posaconazole SP, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W czasie leczenia lekiem Posaconazole SP nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu leku Posaconazole SP na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. W przypadku wystąpienia działań, mogących mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn, takich jak senność czy zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Posaconazole SP**

Posaconazole SP zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny. Nie należy stosować leku Posaconazole SP w przypadku zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy. Należy brać pod uwagę tę ilość glukozy w przypadku konieczności kontrolowania spożycia cukrów z jakiegokolwiek powodu.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK POSACONAZOLE SP**

Lek Posaconazole SP należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz prowadzący będzie monitorował reakcję i stan pacjenta aby ocenić jak długo należy podawać lek Posaconazole SP i czy nie należy zmienić dawki dobowej.

Wskazanie	Dawka
Leczenie opornych zakażeń grzybiczych	400 mg (2 miarki po 5 ml) zawiesiny dwa razy na dobę podczas posiłku lub z preparatem odżywczym, jeśli chory nie toleruje pokarmów. Jeśli chory nie może przyjmować pokarmów ani preparatów odżywczych lekarz prowadzący zaleci podawanie dawki 200 mg (jedna miarka 5 ml) cztery razy na dobę.
Początkowe leczenie pleśniawek	Pierwszego dnia leczenia 200 mg (1 marka 5 ml) raz na dobę. W kolejne dni 100 mg (2,5 ml) raz na dobę podczas posiłku lub z preparatem odżywczym, jeśli chory nie toleruje pokarmów.
Zapobieganie poważnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (1 miarka 5 ml) 3 razy na dobę podczas posiłków lub z preparatem odżywczym, jeśli chory nie toleruje pokarmów.

#### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Posaconazole SP

W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia.

#### Pominięcie zastosowania leku Posaconazole SP

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

#### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Częstymi działaniami niepożądanymi (występującymi u co najmniej 1 na 100 pacjentów) są:

Ból głowy, zawroty głowy, uczucie drętwienia lub mrowienia

Senność

Uczucie mdłości, utrata apetytu, ból brzucha, biegunka, zaburzenia żołądkowe, wymioty, wzdęcia, suchość w ustach

Odbiegające od normy wyniki testów wątrobowych

Wysypka

Uczucie słabości, uczucie zmęczenia

Zmniejszenie liczby białych komórek krwi (co może zwiększać ryzyko zakażenia)

Gorączka

Nieprawidłowe stężenia elektrolitów we krwi.

Niezbyt częstymi działaniami niepożądanymi (występującymi u co najmniej 1 na 1000 pacjentów) są:

Niedokrwistość, mała ilość płytek krwi - komórek odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi, mała ilość pewnych rodzajów białych krwinek, powiększenie węzłów chłonnych

Reakcje alergiczne

Duże stężenie glukozy

Zaburzenia czucia lub poruszania, drżenia, drgawki

Zaburzenia rytmu serca w tym szybkie bicie serca, zaburzenia w badaniach serca (takich jak EKG, które pokazują rytm serca)

Wysokie lub niskie ciśnienie krwi

Zapalenie trzustki

Zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, żółtaczka (zażółcenie skóry lub oczu)

Zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

Zaburzenia miesiączkowania

Niewyraźne widzenie

Utrata włosów, swędzenie  
Owrzodzenie jamy ustnej  
Dreszcze, ogólne złe samopoczucie lub uczucie osłabienia  
Bóle w różnych okolicach ciała, w tym bóle mięśni i stawów, bóle pleców  
Zatrzymanie płynów, zmienione stężenia innych leków.

Rzadkimi działaniami niepożądanymi (występującymi u co najmniej 1 na 10 000 pacjentów) są:

Zapalenie płuc i inne uszkodzenia płuc  
Mała ilość wszystkich rodzajów komórek krwi, zaburzenia krzepnięcia krwi, krwawienia  
Ciężkie reakcje alergiczne, w tym uogólniona wysypka pęcherzykowa i łuszczenie skóry  
Niedoczynność nadnerczy  
Zmiana czynności mózgu, omdlenia  
Nagłe zmiany zachowania, problemy z myśleniem lub mową  
Ból, słabość, drętwienie lub mrowienie w rękach i nogach  
Depresja  
Podwójne widzenie, ubytki lub mroczki w polu widzenia  
Problemy ze słuchem  
Niewydolność serca lub zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu  
Udar, skrzepy w mózgu, kończynach lub płucach  
Krwawienie do jelit  
Zapalenie lub niewydolność wątroby, rzadko prowadzące do zgonu  
Powiększenie wątroby i śledziona, tkliwość wątroby  
Wysypka pęcherzykowa, duże czerwone przebarwienia na skórze spowodowane krwawieniami podskórnymi  
Zapalenie nerek  
Ból piersi  
Obrzmienie twarzy lub języka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK POSACONAZOLE SP

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie zamrażać.

Nie stosować leku Posaconazole SP po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Jeśli w cztery tygodnie po pierwszym otwarciu butelki pozostanie pewna ilość zawiesiny nie należy jej stosować. Butelkę zawierającą nieużytą zawiesinę należy zwrócić do apteki gdzie nabyto lek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Posaconazole SP

substancją czynną leku Posaconazole SP zawiesina doustna jest pozakonazol. Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 40 miligramów pozakonazolu.  
inne składniki zawiesiny to polisorbat 80, symetikon, sodu benzoesan (E211), sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, glicerol, guma ksantanowa, syrop glukozowy, tytanu

dwutlenek (E171), syntetyczny dodatek smakowy wiśniowy zawierający alkohol benzylowy i glikol propylenowy oraz woda oczyszczona.

### **Jak wygląda lek Posaconazole SP i co zawiera opakowanie**

Posaconazole SP to 105 ml białej zawiesiny doustnej o smaku wiśniowym w butelce wykonanej ze szkła oranżowego. Do każdej butelki dołączona jest miarka do odmierzenia 2,5 i 5 ml dawek zawiesiny doustnej.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### Podmiot odpowiedzialny:

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

#### Wytwórca:

SP S.A.  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

#### **България**

Ийст Парк Трейд Център  
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2  
BG-София 1407  
Тел.: +359 2 806 3030

#### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: +36 1 457-8500

#### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

#### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel: + 356-21 23 21 75

#### **Danmark**

Lautrupbjerg 2  
DK-2750 Ballerup  
Tlf: + 45-44 39 50 00

#### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

#### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

#### **Norge**

Pb. 398  
N-1326 Lysaker  
Tlf: + 47 67 16 64 50

#### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

#### **Österreich**

Am Euro Platz 2  
A-1120 Wien  
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31



**Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλμους  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

**España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

**France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

**Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

**Ísland**

Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

Via fratelli Cervi snc,  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Bauskas 58a- 401  
Rīga, LV-1004  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Kęstučio g. 65/40  
LT-08124 Vilnius  
Tel. + 370 52 101868

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**Polska**

Ul. Taśmowa 7  
PL-02-677 Warszawa  
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

**Portugal**

Rua Aqualva dos Açores 16  
P-2735-557 Aqualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

**România**

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 București  
Tel. + 40 21 233 35 30

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 01 3001070

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel: +421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 86/PB 86  
FIN-02151 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

**Sverige**

Box 6185  
S-102 33 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636