

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Vit suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil oral suspension är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itrakonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itrakonazol eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Orofaryngeal candidiasis: Som förstahandsval till allvarligt sjuka eller immunokomprometterade patienter hos vilka topikal behandling förväntas ha otillräcklig effekt.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil oral suspension är också indicerat som profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för "graft versus host disease" och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

4.2 Dosering och administreringsätt

Noxafil oral suspension är inte utbytbar mot Noxafil tabletter

Tabletten och den orala suspensionen är inte utbytbara på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller vid behandlande avdelning för de högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

Dosering

Noxafil är också tillgänglig som 100 mg enterotablett och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Noxafil tabletter är den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen och ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än Noxafil oral suspension.

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos beroende på indikation

Indikation	Dos och behandlingslängd (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	200 mg (5 ml) fyra gånger dagligen. Alternativt kan patienter som tolererar föda eller ett näringstillskott ta 400 mg (10 ml) två gånger dagligen under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Orofaryngeal candidiasis	En startdos på 200 mg (5 ml) en gång dagligen den första dagen, därefter 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen i 13 dagar. Varje dos Noxafil ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	200 mg (5 ml) tre gånger dagligen. Varje dos Noxafil ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ .

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Noxafil för barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

För oral användning

Den orala suspensionen måste skakas kraftigt före användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Noxafil till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång rapporterades sällan.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med Noxafil ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laborietutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av Noxafil ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Noxafil får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noxafil ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi

- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz och cimetidin

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne(n)

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Patienter med glukosgalaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{max} (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Fosamprenavir

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C_{max} och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger

dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare

Plasmakoncentrationerna av posakonazol (C_{max} och AUC) minskades med 39 % när posakonazol gavs samtidigt med cimetidin (400 mg två gånger dagligen) beroende på minskad absorption möjligen sekundärt till en minskning av magsyreproduktionen. Samtidig administrering av posakonazol med H₂-receptorantagonister ska undvikas om möjligt. På samma sätt sänkte samtidig administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg dagligen) genomsnittligt C_{max} och AUC med 46 % respektive 32 %, jämfört med 400 mg posakonazol ensamt. Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpshämmare ska undvikas om möjligt.

Föda

Absorptionen av posakonazol ökas signifikant med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient, såvida posakonazol inte ges på ett strängt standardiserat sätt tillsammans med föda, eftersom föda har stor inverkan på exponeringen för posakonazol (se avsnitt 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rbdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin), vilket kan leda till neurotoxicitet. Därför bör samtidig behandling av posakonazol och vincaalkaloider undvikas om inte nyttan för patienten överväger riskerna. Vid samtidig behandling rekommenderas att dosjustering av vincaalkaloiderna övervägs.

Rifabutin

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

Sirolimus

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade C_{max} och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

Ciklosporin

För hjärtransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

Takrolimus

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

Hiv-proteashämmare

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar

hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C_{max} och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade C_{max} och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C_{max} och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3–4 timmar till 8–10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en benzodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

Digoxin

Administrering av andra azoler har förknippats med ökning av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

Sulfonylurea

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjölk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (1,7 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen, baserad på jämviktskoncentrationen hos friska frivilliga)

eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,2 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet bör iaktas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 336 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar. Säkerhetsprofilen var likvärdig med den för orala suspensionen.

Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens.

Tabell 2. Biverkningar per organsystem och frekvens*

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon	
Mindre vanliga:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa
Sällsynta:	diplopi, skotom
Öron och balansorgan	
Sällsynta:	hörselnedsättning

Hjärtat Mindre vanliga: Sällsynta:	långt QT-syndrom [§] , onormalt EKG [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	hypertension hypotension, vaskulit lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mindre vanliga: Sällsynta:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus
Lever och gallvägar Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
Njurar och urinvägar Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbnings smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem
Undersökningar Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning

[§] Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 α -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvat resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var \sim 200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering och effekten av föda på absorptionen).

Klinisk erfarenhet

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

Invasiv aspergillos

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 3 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

Tabell 3. Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat per species Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)

¹ Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

<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 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

Kromoblastomykos/Mycetom

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromoblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

Coccidioidomykos

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

Behandling av azol-känslig orofaryngeal candidiasis

En randomiserad, utvärderingsblind och kontrollerad studie fullföljdes hos hiv-infekterade patienter med azol-känslig orofaryngeal candidiasis (de flesta patienterna som studerades hade *C. albicans* isolerad vid utgångsläget). Den primära effektvariabeln var den kliniska svarsfrekvensen (definierad som utläkning eller förbättring) efter 14 dagars behandling. Patienterna behandlades med posakonazol eller flukonazol oral suspension (både posakonazol och flukonazol gavs enligt följande: 100 mg två gånger dagligen i 1 dag följt av 100 mg en gång dagligen i 13 dagar).

De kliniska svarsfrekvenserna i ovan nämnda studie visas i tabell 4 nedan.

Posakonazol visade sig inte vara sämre än flukonazol avseende den kliniska svarsfrekvensen dag 14 liksom 4 veckor efter avslutad behandling.

Tabell 4. Kliniska svarsfrekvenser vid orofaryngeal candidiasis

Endpoint	Posakonazol	Flukonazol
Klinisk svarsfrekvens dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk svarsfrekvens 4 veckor efter avslutad behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk svarsfrekvens definierades som det antal fall som svarade kliniskt (utläkning eller förbättring) delat med det totala antalet fall som uppfyllde kraven för analys.

Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med "graft versus host disease" (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställdes av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itraconazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 5 och 6 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

Tabell 5. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a	p-värde
Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI			
Aktiv behandlingsperiod^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fast behandlingsperiod^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

Tabell 6. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a
Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos		
Aktiv behandlingsperiod^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fast behandlingsperiod^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker ($p=0,0354$) så väl som IFI-relaterad död ($p=0,0209$).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %); Andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; $p=0,0413$).

Pediatrisk population

Sexton barn i åldern 8–17 år behandlades med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i en studie avseende invasiva svampinfektioner (Studie 0041). Baserat på tillgängliga data för dessa 16 barn verkar säkerhetsprofilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

Därutöver erhöll tolv barn i åldern 13–17 år posakonazol oral suspension 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa barn < 18 år tycks jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Baserat på farmakokinetiska data hos 10 av dessa barn tycks den farmakokinetiska profilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år. I en studie (Studie 03579) behandlades 136 neutropena barn i åldern 11 månader–17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträvade koncentrationen (Dag 7 Cav mellan 500 ng/ml–2 500 ng/ml) (se avsnitt 5.2).

Säkerhet och effekt hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Posakonazol absorberas med ett medianvärde av t_{max} på 3 timmar (patienterna hade intagit föda). Posakonazols farmakokinetik är linjär efter enkel och flerdosadministrering av upp till 800 mg taget i samband med en fettrik måltid. Inga andra ökning i exponering sågs när doser över 800 mg dagligen gavs till patienter eller friska frivilliga. I fastande tillstånd ökade AUC proportionellt mindre vid doser över 200 mg. Hos friska frivilliga i fastande tillstånd, då den totala dagliga dosen (800 mg) delades till 200 mg fyra gånger dagligen jämfört med 400 mg två gånger dagligen, ökade posakonazolexponeringen 2,6 gånger.

Effekt av föda på oral absorption hos friska frivilliga

Absorptionen av posakonazol ökade signifikant när posakonazol 400 mg (en gång dagligen) gavs under och omedelbart efter intag av en fettrik måltid (~ 50 gram fett) jämfört med om det gavs före måltid, C_{max} och AUC steg med omkring 330 % respektive 360 %. AUC för posakonazol är 4 gånger högre när det ges tillsammans med en fettrik måltid (~ 50 gram fett) och omkring 2,6 gånger högre när det ges under en fettfattig måltid eller med ett näringstillskott (14 gram fett) jämfört med fastande tillstånd (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Distribution

Posakonazol absorberas och utsöndras långsamt med en stor skenbar distributionsvolym (1774 liter) och är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

Eliminering

Posakonazol utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timmar (variationsvidd 20 till 66 timmar). Efter administrering av ^{14}C -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med moderssubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är moderssubstansen). Steady-state uppnås efter 7 till 10 dagar vid upprepad dosering.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (< 18 år)

Efter administrering av 800 mg posakonazol per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 barn i åldern 8-17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18-64 år (817 ng/ml). Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (C_{av}) i profylaxstudier jämförbar hos tio barn (13-17 år) med C_{av} hos vuxna (≥ 18 år). I en studie behandlades 136 neutropena barn i åldern 11 månader-17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträlvade koncentrationen (Dag 7 C_{av} mellan 500 ng/ml-2 500 ng/ml). Generellt tenderade exponeringar att vara högre hos de äldre patienterna (7 till < 18 år) än hos de yngre patienterna (2 till < 7 år).

Kön

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre (≥ 65 år)

En ökning av C_{max} (26 %) och AUC (29 %) sågs hos äldre personer (24 personer ≥ 65 år) jämfört med yngre personer (24 personer 18-45 år). Säkerhetsprofilen för posakonazol i kliniska effektstudier var emellertid jämförbar för unga och gamla patienter.

Etnicitet

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C_{max} för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

Vikt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettberedning tyder på att patienter som väger mer än 120 kg kan ha lägre exponering av posakonazol. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg. Patienter med låg kroppsvikt (< 60 kg) är mer benägna att uppnå högre plasmakoncentrationer av posakonazol och bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [< 40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ($t_{1/2}$) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i ≥ 3 månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid systemiska koncentrationer 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 1,4-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 1,4-faldigt respektive 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Simetikon
Natriumbensoat (E211)
Natriumcitratdihydrat

Citronsyramonohydrat
Glycerol
Xantangummi
Flytande glukos
Titandioxid (E171)
Artificiell körsbärssmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad behållare: 3 år

Efter första öppnandet av behållaren: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

105 ml oral suspension i en flaska (bärnstensfärgat glas typ IV) försluten med ett barnsäkert plastlock (polypropen) och en doseringssked (polystyren) med två måttangivelser: 2,5 ml och 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för senast förnyat godkännande: 25 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 100 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett (tablett)

Guldragerad, kapselformad tablett 17,5 mm långa märkta med ”100” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itrakonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot amfotericin B.
- Kromblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itrakonazol eller med intolerans mot itrakonazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil enterotabletter är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till Produktresumén för Noxafil oral suspension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Noxafil tabletter är inte utbytbara mot Noxafil oral suspension

Tabletten och den orala suspensionen är inte utbytbara på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller vid behandlande avdelning för de högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

Dosering

Noxafil är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Noxafil tabletter är den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen och ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än Noxafil oral suspension.

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos beroende på indikation

Indikation	Dos och behandlingslängd (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ .

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Noxafil för barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data finns tillgängliga för tablettformuleringen.

Administreringssätt

För oral användning

Noxafil enterotabletter kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller brytas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Noxafil till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med Noxafil ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av Noxafil ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Noxafil får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noxafil ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz.

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Plasmaexponering

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata vid högre exponeringsnivåer som uppnås med posakonazol tabletter är för närvarande begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{max} (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Fosamprenavir

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C_{max} och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidigt med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin), vilket kan leda till neurotoxicitet. Därför bör samtidig behandling av posakonazol och vincaalkaloider undvikas om inte nyttan för patienten överväger riskerna. Vid samtidig behandling rekommenderas att dosjustering av vincaalkaloiderna övervägs.

Rifabutin

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

Sirolimus

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade C_{max} och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

Ciklosporin

För hjärtrtransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

Takrolimus

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

Hiv-proteashämmare

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepade dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C_{max} och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två

gångar dagligen i 7 dagar ökade C_{max} och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C_{max} och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3-4 timmar till 8-10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en benzodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

Digoxin

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

Sulfonylurea

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjölk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (3,4 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,6 gånger 300 mg tabletter baserad på jämnviktskoncentrationen hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet bör iaktas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata har i huvudsak erhållits från studier med den orala suspensionen.

Tablettformuleringen har undersökts hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller endast vid risk för graft versus host disease (GVHD). Maximal duration för exponering av tablettformuleringen var kortare än för den orala suspensionen. Exponering i plasma resulterande från tablettformuleringen var högre än vad som observerades med den orala suspensionen. En högre incidens av biverkningar kan inte uteslutas.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Posakonazol tabletter

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 230 patienter som deltagit i den pivotala kliniska prövningen. Patienterna deltog i en icke jämförande farmakokinetisk och säkerhetsprövning av posakonazol tabletter när det gavs som antifungalprofylax. Patienterna hade nedsatt immunförsvar med underliggande tillstånd så som hematologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD och efter HSCT. Posakonazolbehandling gavs under en genomsnittlig längd av 28 dagar. Tjugo patienter erhöll en dos om 200 mg en gång om dagen och 210 patienter erhöll 300 mg en gång om dagen (efter dosering två gånger om dagen på dag 1 i varje behandlingsgrupp).

Säkerhet posakonazol tabletter och oral suspension

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 336 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar. Säkerhetsprofilen var likvärdig med den för orala suspensionen.

Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens.

Tabell 2. Biverkningar per organsystem och frekvens*

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope

Ögon Mindre vanliga: Sällsynta:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom
Öron och balansorgan Sällsynta:	hörselnedsättning
Hjärtat Mindre vanliga: Sällsynta:	långt QT-syndrom ^s , onormalt EKG ^s , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	hypertension hypotension, vaskulit lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mindre vanliga: Sällsynta:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus
Lever och gallvägar Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
Njurar och urinvägar Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbnings smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem

Undersökningar	
Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning

§ Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet med överdos av posakonazol tabletter.

I kliniska prövningar upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödjande behandling bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 α -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

Klinisk erfarenhet

Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol tabletter

Studie 5615 var en icke-jämförande multicenter studie utförd för att utvärdera farmakokinetiska egenskaper, säkerhet och tolerabilitet av posakonazol tabletter. Studie 5615 utfördes hos en liknande patientpopulation som tidigare studerats i det pivotala studieprogrammet för posakonazol oral suspension. Farmakokinetik och säkerhetsdata från studie 5615 förenades med existerande data (inklusive effektdata) för den orala suspensionen.

Studiepopulationen inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och har utvecklat eller förväntas utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som har genomgått en HSTC och har fått immunosuppressiv behandling för prevention eller behandling av GVHD. Två olika doseringsgrupper utvärderades: 200 mg två gånger om dagen på dag 1, följt av 200 mg en gång om dagen därefter (Del IA) och 300 mg två gånger om dagen på dag 1 följt av 300 mg en gång om dagen därefter (Del 1B och Del 2).

Periodiska PK prover togs dag 1 och vid steady-state under dag 8 för alla Del 1 patienter och en grupp av Del 2 patienterna. Dessutom togs sparsamt med PK prover i flera dagar under steady-state före nästa dos (C_{min}) för en större studiepopulation. Baserat på en genomsnittlig C_{min} koncentration kunde en förutsägbar medelkoncentration (C_{av}) beräknas för 186 patienter doserade med 300 mg. PK analyser av C_{av} visade att 81 % av patienterna behandlade med 300 mg en gång om dagen uppnådde en förutsägbar steady-state C_{av} mellan 500-2500 ng/ml. En patient (<1 %) hade ett förutsägbart C_{av} under 500 ng/ml och 19 % av patienterna hade ett förutsägbart C_{av} över 2500 ng/ml. I genomsnitt uppnådde patienterna ett C_{av} vid steady state på 1970 ng/ml.

I tabell 3 visas en jämförelse av exponering (Cav) efter administrering av posakonazol tablett och posakonazol oral suspension vid terapeutiska doser hos patienter visade som kvartilsanalyser. Exponeringen efter tablettadministrering är generellt högre än, men överlappande med, exponeringen efter administrering av posakonazol oral suspension.

Tabell 3. Cav kvartilsanalyser av pivotala patientstudier med posakonazol tablett och oral suspension

	Posakonazol tablett	Posakonazol oral suspension		
	Profylax vid AML och HSCT Studie 5615	Profylax vid GVHD Studie 316	Profylax vid Neutropeni Studie 1899	Behandling - Invasiv Aspergilloz Studie 0041
	300 mg en gång om dagen (Dag 1 300 mg två gånger om dagen)*	200 mg tre gånger om dagen	200 mg tre gånger om dagen	200 mg fyra gånger om dagen (hospitaliserad) sedan 400 mg två gånger om dagen
Kvartil	pCav Variationsvidd (ng/ml)	Cav Variationsvidd (ng/ml)	Cav Variationsvidd (ng/ml)	Cav Variationsvidd (ng/ml)
Kvartil 1	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Kvartil 2	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Kvartil 3	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Kvartil 4	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
pCav: förutsägbar Cav Cav = koncentrationen i medeltal mätt vid steady-state *20 patienter fick 200 mg en gång om dagen (Dag 1 200 mg två gånger om dagen)				

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

Invasiv aspergilloz

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergilloz i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergilloz ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 4 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

Tabell 4. Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergilloz i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat per species Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)

² Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
<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 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

Kromoblastomykos/Mycetom

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromoblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

Coccidioidomykos

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med graft versus host disease (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställdes av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingens längd var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itraconazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 5 och 6 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

Tabell 5. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a	p-värde
Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI			
Aktiv behandlingsperiod^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fast behandlingsperiod^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 = posakonazol.

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

Tabell 6. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a
Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos		
Aktiv behandlingsperiod^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fast behandlingsperiod^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p= 0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p= 0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %), andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

Pediatrik population

Det finns ingen pediatrik erfarenhet för posakonazol tabletter.

Sexton barn i åldern 8-17 år behandlades med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i en studie avseende invasiva svampinfektioner. Baserat på tillgängliga data för dessa 16 barn verkar säkerhetsprofilen vara jämförbar med den hos patienter \geq 18 år.

Därutöver erhöj tolv patienter i åldern 13-17 år posakonazol oral suspension 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa patienter < 18 år tycks jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Baserat på farmakokinetiska data hos 10 av dessa barn tycks den farmakokinetiska profilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

Säkerhet och effekt hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöj från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var ~200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

Absorption

Posakonazol tabletter absorberas med ett medianvärde av T_{max} på 4 till 5 timmar och har dosproportionell farmakokinetik efter enkel och flerdosadministrering upp till 300 mg.

Efter enkeldos administrering av 300 mg posakonazol tabletter i samband med en fettrik måltid till friska var $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$ och C_{max} högre jämfört med administrering i fastande tillstånd (51 % och 16 % respektive för $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$ och C_{max}).

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter. Skälet till detta tidsberoende är inte helt klarlagt.

Distribution

Posakonazol har, efter administrering av en tablett, en genomsnittlig skenbar distributionsvolym om 394 l (42 %), i ett intervall mellan 294-583 l i studierna med friska frivilliga.

Posakonazol är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

Eliminering

Posakonazol, efter administrering av en tablett, utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timmar (variationsvidd 26 till 31 timmar) och en genomsnittlig märkbar clearance med variationsvidd från 7,5 till 11 l/timme. Efter administrering av ^{14}C -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state plasmakoncentration uppnås dag 6 vid dosering 300 mg (en gång om dagen efter en start dos dag 1 två gånger om dagen).

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (< 18 år)

Det finns ingen pediatrik erfarenhet med posakonazol tabletter.

Farmakokinetiken för posakonazol oral suspension har utvärderats hos pediatrika patienter.

Efter administrering av 800 mg posakonazol oral suspension per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 patienter i åldern 8 - 17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18 - 64 år (817 ng/ml). Inga farmakokinetiska data finns från barn under 8 års ålder. Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (C_{av}) i profylaxstudier jämförbar hos tio ungdomar (13-17 år) med C_{av} hos vuxna (≥ 18 år).

Kön

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre

Farmakokinetiken för posakonazol tabletter är jämförbar för unga och äldre personer. Ingen övergripande skillnad i säkerhet observerades mellan gamla och unga patienter, därför rekommenderas ingen dosjustering för gamla patienter.

Etnicitet

Det finns otillräckliga data när det gäller skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol tabletter. Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C_{max} för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

Vikt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettberedning tyder på att patienter som väger mer än 120 kg kan ha lägre exponering för posakonazol. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning när det gäller genombrottsinfektioner orsakade av svamp för patienter som väger mer än 120 kg.

Patienter, särskilt de som fick posakonazol efter HSCT, som har en låg kroppsvikt (< 60 kg) är mer benägna att få högre plasmakoncentrationer av posakonazol och bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (n=18 Cl_{cr} ≥ 20 ml/min/1,73 m²). Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m²) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [< 40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

Nedsatt leverfunktion

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination (t_{1/2}) var förlängd från omkring 27 timmar till

~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i ≥ 3 månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid maximal plasma koncentration 8,5-faldigt högre än de koncentrationer som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,1-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,1-faldigt respektive 8,5-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosacetatsuccinat

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Kiseldioxid för dental användning

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Tablettdragering
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titaniumdioxid (E171)
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Noxafil 100 mg enterotabletter är packade i en PVC/polyklortrifluoretylenlaminerad blister med push-thru aluminium förslutning.

Noxafil enterotabletter är packade i blister i kartonger om 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/002	24 tabletter
EU/1/05/320/003	96 tabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för senast förnyat godkännande: 25 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.

Varje ml innehåller 18 mg posakonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 462 mg (20 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller hos patienter med intolerans mot amfotericin B.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller hos patienter med intolerans mot itraconazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som har hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease (GVHD) och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till Produktresumén för Noxafil oral suspension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller vid behandlande avdelning för de högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

Dosering

Noxafil är också tillgänglig för oral administrering (Noxafil 100 mg enterotabletter och 40 mg/ml oral suspension). En övergång till oral administrering rekommenderas så snart patientens tillstånd tillåter (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos beroende på indikation

Indikation	Dos och behandlingslängd (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	En startdos på 300 mg Noxafil två gånger den första dagen, därefter 300 mg en gång dagligen. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	En startdos på 300 mg Noxafil två gånger den första dagen, därefter 300 mg en gång dagligen. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloid leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ .

Noxafil ska administreras genom en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter. Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering. Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter (se avsnitt 4.8 och 6.6).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), förväntas en ackumulering av den intravenösa vehikeln Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD) ske. Orala beredningar av Noxafil ska användas hos dessa patienter, om inte en bedömning av nytta/risk för patienten motiverar användandet av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning. Plasmanivåer av kreatinin ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning för barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte användas hos barn under 18 år på grund av prekliniska säkerhetsproblem (se avsnitt 5.3).

Administreringsätt

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver spädning (se avsnitt 6.6) innan administrering. Noxafil ska administreras genom en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös (IV) infusion över cirka 90 minuter (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.

Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter för att minska sannolikheten för en reaktion på infusionsstället (se avsnitt 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Noxafil till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarigare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Beroende på varierande exponering ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion följas noggrant med avseenden på utveckling av svampinfektioner (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktion

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med Noxafil ska följas rutinemässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av Noxafil ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Noxafil får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noxafil ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytmi
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

Hos patienter är genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) ökad 4 gånger efter posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning jämfört med administrering av oral suspension. En ökad effekt på QTc-intervallet kan inte uteslutas. Särskild försiktighet bör iaktas i sådana fall där posakonazol administreras perifert, eftersom den rekommenderade infusionstiden på 30 minuter ytterligare kan öka C_{max} .

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av benzodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Plasmaexponering

Plasmakoncentrationerna som erhålls efter administrering av intravenöst posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är generellt högre än vad som erhålls med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol kan öka med tiden efter administrering av posakonazol hos vissa patienter (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata vid högre exponeringsnivåer erhållna med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är för närvarande begränsade.

Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser har identifierats som en potentiell risk med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning men observerades inte i kliniska studier. Tromboflebit observerades i kliniska studier. Försiktighet är motiverat med avseende på tecken eller symtom på tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Natriuminnehåll

Varje injektionsflaska Noxafil innehåller 462 mg (20 mmol) natrium. Detta ska beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande information härrör från data på posakonazol oral suspension eller tidig tablettberedning. Alla läkemedelsinteraktioner med posakonazol oral suspension, förutom de som påverkar absorptionen av posakonazol (via pH i magsäcken och motilitet), anses även vara relevanta för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{max} (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Fosamprenavir

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskade plasmakoncentrationer av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C_{max} och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen dag 1, 200 mg två gånger dagligen dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)

Posakonazol kan avsevärt öka plasmanivåerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rbdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin), vilket kan leda till neurotoxicitet. Därför bör samtidig behandling av posakonazol och vincaalkaloider undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Vid samtidig behandling rekommenderas att dosjustering av vincaalkaloiderna övervägs.

Rifabutin

Efter oral administration ökade posakonazol C_{max} och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

Sirolimus

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade C_{max} och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

Ciklosporin

För hjärtransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inkluderande nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

Takrolimus

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

Hiv-proteashämmare

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

Midazolam och andra benzodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C_{max} och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade C_{max} och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C_{max} och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3–4 timmar till 8–10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en benzodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

Digoxin

Administrering av andra azoler har förknippats med ökning av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

Sulfonylurea

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor vid doser upp till 180 mg/kg (2,8 gånger den exponering som uppnås vid en 300 mg intravenös dos hos människa) eller honrättor vid en dos upp till 45 mg/kg (3,4 gånger exponeringen efter en 300 mg intravenös dos hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata härrör främst från studier med oral suspension.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning undersöktes hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller med risk för GVHD. Maximal duration av exponering för koncentratet till infusionsvätska, lösning var kortare än för oral suspension. Plasmaexponering till följd av infusionsvätska, lösning var högre än vad som observerats med den orala suspensionen. En högre incidens av biverkningar kan inte uteslutas.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhet för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning

I initiala studier av friska frivilliga var administrering av en engångsdos av posakonazol infunderad under 30 minuter via en perifer venkateter, associerad med 12 % incidens av reaktioner vid infusionsstället (4 % incidens av tromboflebit). Multipla doser av posakonazol administrerade via en perifer venkateter var förknippade med tromboflebit (60 % incidens). I senare studier administrerades posakonazol därför via central venkateter. Om en central venkateter inte var lättillgänglig, kunde patienterna få en enda infusion under 30 minuter via en perifer venkateter. Perifera infusionstider längre än 30 minuter medförde en högre incidens av reaktioner på infusionsstället och tromboflebit.

Säkerheten med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning har utvärderats hos 268 patienter i kliniska prövningar. Patienterna inkluderades i en icke-jämförande farmakokinetisk och säkerhetsstudie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning administrerad som antimykotisk profylax (Studie 5520). Elva patienter fick en singeldos med 200 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, 21 patienter fick en daglig dos med 200 mg under en mediantid av 14 dagar, och 237 patienter fick en daglig dos med 300 mg under en mediantid av 9 dagar. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för administrering > 28 dagar. Säkerhetsdata för äldre är begränsade.

Den vanligaste rapporterade biverkningen (>25 %) som uppträdde under fasen med intravenös behandling med posakonazol 300 mg en gång dagligen var diarré (32 %).

Den vanligaste biverkningen (>1 %) som ledde till att behandlingen med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg en gång dagligen avbröts var AML (1 %).

Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens.

Tabell 2. Biverkningar per organsystem och frekvens*

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskad nivå av gonadotropin i blodet
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon	
Mindre vanliga:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa
Sällsynta:	diplopi, skotom
Öron och balansorgan	
Sällsynta:	hörselnedsättning
Hjärtat	
Mindre vanliga:	långt QT-syndrom [§] , onormalt EKG [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
Sällsynta:	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl	
Vanliga:	hypertension
Mindre vanliga:	hypotension, tromboflebit, vaskulit
Sällsynta:	lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, takypné, pleuritisk smärta
Sällsynta:	pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag
Mindre vanliga:	pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem
Sällsynta:	gastrointestinal blödning, ileus

Lever och gallvägar Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfat, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
Njurar och urinvägar Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbingar smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, smärta vid infusionsstället, flebit på infusionsstället, trombos vid infusionsstället, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem
Undersökningar Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning

§ Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdos med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

I kliniska prövningar upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 α -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvat resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

Kombination med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

Klinisk erfarenhet

Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Studie 5520 var en icke-jämförande multicenter studie som utfördes för att utvärdera de farmakokinetiska egenskaperna, säkerheten och toleransen av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Studie 5520 inkluderade totalt 279 försökspersoner, varav 268 som fick minst en dos av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning. Grupp 0 var utformad för att utvärdera toleransen av en engångsdos av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning när det administrerades via en central linje. Försökspersonerna i Grupp 1 och 2 inkluderade personer med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och hade utvecklat eller förväntades utveckla signifikant neutropeni. Två olika doseringsgrupper utvärderades i Grupp 1 och 2: 200 mg två gånger dag 1, därefter 200 mg dagligen (Grupp 1) och 300 mg två gånger dag 1, därefter 300 mg dagligen (Grupp 2).

Försökspersonerna i Grupp 3 inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen hade fått kemoterapi och hade utvecklat eller förväntades utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som genomgått HSCT och som fick immunosuppressiv behandling för förebyggande eller behandling av GVHD. Dessa typer av patienter hade tidigare studerats i en pivotal kontrollerad studie på posakonazol oral suspension. Baserat på farmakokinetiken och säkerhetsresultaten från Grupp 1 och 2, fick alla försökspersonerna i Grupp 3 300 mg två gånger dag 1, därefter 300 mg dagligen.

Den totala studiepopulationen hade en medelålder på 51 år (variationsvidd = 18-82 år), 95 % var vita, den övervägande etniciteten var inte spansk eller latinamerikansk (92 %), och 55 % var män. Studien behandlade 155 (65 %) försökspersoner med AML eller MDS, och 82 (35 %) försökspersoner med HSCT som den primära sjukdomen vid studiestart.

Seriella farmakokinetiska prover samlades in på Dag 1 och vid steady-state på Dag 14 för alla försökspersoner i Grupp 1 och 2, och på Dag 10 för en delgrupp av försökspersoner från Grupp 3. Den här seriella farmakokinetiska analysen visade att 94 % av försökspersonerna behandlade med 300 mg en gång dagligen uppnådde steady-state Cav mellan 500-2 500 ng/ml [Cav var den genomsnittliga koncentrationen av posakonazol vid steady-state, beräknad som AUC/doseringsintervall (24 timmar)]. Denna exponering valdes baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden med posakonazol oral suspension. Försökspersoner som fick 300 mg en gång dagligen erhöll i genomsnitt ett Cav vid steady-state på 1 500 ng/ml.

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension:

Invasiv aspergillos

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende behandling av invasiv aspergillos i en icke-jämförande studie hos patienter med sjukdom behandlingsresistent mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 3 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

Tabell 3. Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat per species		
Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. ³	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itrakonazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

Kromblastomykos/Mycetom

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

Coccidioidomykos

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med "graft versus host disease" (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itrakonazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloid leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställdes av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen

³ Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

(435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrazonazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 4 och 5 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

Tabell 4. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a	p-värde
Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI			
Aktiv behandlingsperiod^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fast behandlingsperiod^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrazonazol; POS = posakonazol.

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

Tabell 5. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll ^a
Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos		
Aktiv behandlingsperiod^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fast behandlingsperiod^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrazonazol; POS = posakonazol.

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p= 0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p = 0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %); Andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

Pediatrik population

Det finns ingen pediatrik erfarenhet med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Sexton patienter i åldern 8–17 år behandlades med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i en studie avseende invasiva svampinfektioner. Baserat på tillgängliga data för dessa 16 barn verkar säkerhetsprofilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

Därutöver erhöll tolv patienter i åldern 13–17 år posakonazol oral suspension 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa patienter < 18 år tycks jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Baserat på farmakokinetiska data hos 10 av dessa barn tycks den farmakokinetiska profilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

Säkerhet och effekt hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för försökspersoner med *Aspergillus* infektioner var ~ 200 . Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

Distribution

Efter administrering av 300 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning under 90 minuter, var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid slutet av infusionen 3 280 ng/ml (74% CV). Posakonazols farmakokinetik är dosproportionell efter singel-och upprepad dosering i det terapeutiska dosintervallet (200-300 mg). Posakonazol har en distributionsvolym på 261 l, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Posakonazol är höggradigt proteinbundet ($> 98\%$), huvudsakligen till serumalbumin.

Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen av posakonazol oral suspension.

Eliminering

Efter administrering av 300 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning utsöndras posakonazol långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 27 timmar och ett genomsnittligt clearance på 7,3 l/timme. Efter administrering av ^{14}C -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin ($< 0,2\%$ av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state för plasmakoncentration uppnås efter dag 6 med doseringen 300 mg (dagligen efter dosering 2 gånger dag 1).

Plasmakoncentrationerna av posakonazol efter administrering av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning singeldos ökade mer än på dosproportionellt sätt över intervallet 50–200 mg. Som jämförelse observerades dosberoende ökning inom intervallet på 200–300 mg.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (< 18 år)

Det finns ingen pediatrik erfarenhet med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning (se avsnitt 4.2 och 5.3)

Kön

Farmakokinetiken för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre

Farmakokinetiken för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är jämförbar hos yngre och äldre personer. Inga generella skillnader i säkerhet observerades mellan geriatriska patienter och yngre patienter. Ingen dosjustering rekommenderas därför för geriatriska patienter.

Etnicitet

Det finns otillräckliga data för skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C_{max} för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

Vikt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettberedning tyder på att patienter som väger mer än 120 kg kan ha lägre exponering av posakonazol. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg. Patienter med låg kroppsvikt (< 60 kg) är mer benägna att uppnå högre plasmakoncentrationer av posakonazol och bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Det krävs därför ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [< 40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys. Beroende på varierande exponering ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion övervakas noggrant med avseende på utveckling av svampinfektioner (se avsnitt 4.2).

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, men någon särskild studie har inte utförts med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Nedsatt leverfunktion

Efter en singeldos av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller grav (Child-Pugh klass C) levernedsättning (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ($t_{1/2}$) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i

respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till grav levernedsättning, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, men någon särskild studie har inte utförts med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjurehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i ≥ 3 månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid systemiska koncentrationer 8,9-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa vid administrering av en 300 mg intravenös infusion. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,2-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,2-faldigt respektive 8,9-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

En icke-dos relaterad förekomst av trombos/emboli i lungan sågs hos apa i studien med 1 månads upprepad dosering. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

I en icke-klinisk studie med intravenös administrering av posakonazol hos mycket unga hundar (doserade från 2-8 veckors ålder) observerades en ökad omfattning av utvidgad hjärnventrikel hos behandlade djur jämfört med samtida kontroldjur. Ingen skillnad i förekomsten av utvidgad hjärnventrikel mellan kontroll och behandlade djur observerades efter den efterföljande 5 månaders behandlingsfria perioden. Det fanns inga neurologiska, beteende- eller utvecklingsstörningar i hundar med detta fynd, och liknande fynd i hjärna sågs inte med posakonazol oralt administrerat till unga hundar (4 dagar till 9 månaders ålder). Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd. Därför rekommenderas inte användning av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning till patienter under 18 år (se avsnitt 4.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Betadex sulfobutyleter natrium (SBECD)
Dinatriumedetat
Saltsyra [för pH justering]
Natriumhydroxid [för pH justering]
Vatten till injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Noxafil får inte spädas i:

Ringers laktatlösning
Ringers laktatlösning med 5 % dextros
4,2 % natriumvätekarbonat infusionsvätska

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ur en mikrobiologisk synpunkt bör den färdigblandade produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan lösningen förvaras i kylskåp vid 2°C-8°C i upp till 24 timmar. Detta läkemedel är för engångsbruk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp vid 2°C-8°C.

För förvaring efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I glas försluten med en grå butylpropp och en aluminiumförsegling innehållande 16,7 ml lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för administrering av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Låt den kylda injektionsflaskan med Noxafil anta rumstemperatur.
- Överför aseptiskt 16,7 ml posakonazol till en infusionspåse (eller flaska) innehållande en kompatibel infusionsvätska (se nedan för en lista över infusionsvätskor) med en volym som sträcker sig från 150 ml till 283 ml beroende på vilken slutlig koncentrationen som ska uppnås (inte lägre än 1 mg/ml och inte högre än 2 mg/ml).
- Administrera via en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter. Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.
- Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter med en volym för att uppnå en koncentration av cirka 2 mg/ml. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter.

Observera: I kliniska studier resulterade upprepade perifera infusioner genom samma ven i reaktioner vid infusionsstället (se avsnitt 4.8).

- Noxafil är till för engångsbruk.

Följande läkemedel kan ges via infusion samtidigt och genom samma intravenösa kanal (eller kanyl) som Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Kaliumklorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Vankomycinhydroklorid

Inga produkter som inte är listade i tabellen ovan bör ges samtidigt som Noxafil genom samma intravenösa kanal (eller kanyl).

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning bör inspekteras visuellt efter partiklar före administrering. Lösningen med Noxafil varierar från färglös till svagt gul. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Noxafil får inte spädas i:

Ringers laktatlösning
Ringers laktatlösning med 5 % dextros
4,2 % natriumvätekarbonat infusionsvätska

Detta läkemedel får inte blandas med någon infusionsvätska (läkemedel) förutom de som listas här nedan:

5 % dextros i vatten
0,9 % natriumklorid
0,45 % natriumklorid
5 % dextros och 0,45 % natriumklorid
5 % dextros och 0,9 % natriumklorid
5 % dextros och 20 mEq KCl

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/004 1 injektionsflaska

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 25 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Cenexi HSC, 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Frankrike

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, Zone A, BE-2220 Heist-op-den-Berg, Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En flaska med 105 ml oral suspension.
Doseringsked

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Noxafil oral suspension kan INTE bytas ut mot Noxafil tabletter.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Läkemedel som finns kvar fyra veckor efter att flaskan har öppnats ska kasseras.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Noxafil

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

105 ml
oral suspension

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läkemedel som finns kvar fyra veckor efter att flaskan har öppnats ska kasseras.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Noxafil 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

24 enterotabletter
96 enterotabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Noxafil tabletter kan INTE bytas ut mot Noxafil oral suspension.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/002	24 tabletter
EU/1/05/320/003	96 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

noxafil tabletter

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
posakonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.
1 ml innehåller 18 mg posakonazol.
Innehåller natrium. Se bipacksedeln för information.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH justering), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Injektionsflaska för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/320/004 1 injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Noxafil 300 mg sterilt koncentrat
posakonazol
Intravenös användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Se bipacksedeln

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Noxafil 40 mg/ml oral suspension posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil
3. Hur du tar Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Noxafil är och vad det används för

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antivamppläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Aspergillus, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Fusarium, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden kromblastomykos och mycetom, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas Coccidioides, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner i munnen eller halsregionen (känt som ”torsk”) förorsakade av svampar som heter *Candida*, vilka inte behandlats tidigare.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil

Ta inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Noxafil, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

Barn

Noxafil ska inte ges till barn (17 år och yngre).

Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimoqid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm:

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- vissa läkemedel som används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall, inkluderande fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon.
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.
- läkemedel som används för att minska magsyra såsom cimetidin och ranitidin eller omeprazol och liknande läkemedel som kallas protonpumpshämmare.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”benzodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Noxafil med mat och dryck

För att förbättra upptaget av posakonazol ska det tas med eller omedelbart efter en måltid eller en näringsdryck när det är möjligt (se avsnitt 3 ”Hur du tar Noxafil”). Det finns ingen information om effekten av alkohol på posakonazol.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Ta inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil, eftersom små mängder kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

Noxafil innehåller glukos

Noxafil innehåller ca 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Du bör inte ta detta läkemedel om du har ett tillstånd som kallas glukos-galaktosmalabsorption och du bör ta hänsyn till denna glukosmängd om du av någon anledning måste kontrollera ditt sockerintag.

3. Hur du tar Noxafil

Byt inte mellan att ta Noxafil tabletter och Noxafil oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kommer att följa effekten och ditt tillstånd och avgöra hur länge Noxafil måste ges och om några ändringar av din dagliga dos krävs.

Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen och behandlingens längd, dessa beror på vilken typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

När det är möjligt ska du ta posakonazol under eller omedelbart efter mat eller en näringsdryck.

Indikation	Rekommenderad dos och behandlingens längd
Behandling av motståndskraftiga svampinfektioner (<i>invasiv aspergillusinfektion, fusariusinfektion, kromoblastomykosinfektion/mycetom, coccidioidomykosinfektion</i>)	Den rekommenderade dosen är 200 mg (en 5 ml sked) som tas fyra gånger dagligen. Alternativt, om din läkare rekommenderar det, kan du ta 400 mg (två 5 ml skedar) två gånger dagligen under förutsättning att du kan ta båda doserna under eller efter en måltid eller en näringsdryck.
Förstagångsbehandling av torsk	Första behandlingdagen ska du ta 200 mg (en 5 ml sked) en gång. Efter första dagen ska du ta 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen.
Förebyggande av allvarliga svampinfektioner	Ta 200 mg (en 5 ml sked) tre gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Noxafil

Om du tror att du kan ha använt för mycket kontakta omedelbart läkare eller sjukvårdspersonal.

Om du har glömt att ta Noxafil

Om du har missat en dos, ta den så fort du kommer ihåg och fortsätt därefter som tidigare. Om det däremot nästan är tid för nästa dos, ska du ta din dos när det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymmer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnighet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov – vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta

- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd, missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsväldhet
- milt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i upplåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper

- ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln

Vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Noxafil, frekvensen är okänd.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Noxafil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Om du har läkemedel kvar i flaskan mer än fyra veckor efter att den först öppnades ska du inte använda detta läkemedel. Lämna tillbaka flaskan med eventuellt kvarvarande suspension till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Noxafil är posakonazol. En milliliter oral suspension innehåller 40 milligram posakonazol.
- Övriga innehållsämnen i suspensionen är polysorbat 80, simetikon, natriumbensoat (E211), natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, glycerol, xantangummi, flytande glukos, titandioxid (E171), artificiell körsbärssmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol, och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Noxafil är en vit, oral suspension med körsbärssmak på 105 ml förpackad i en bärnstensfärgad glasflaska. En doseringssked medföljer varje flaska för att mäta upp 2,5 och 5 ml doser av den orala suspensionen.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérouville St Clair
Frankrike

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : 0800 38 693 (+32 (0)2 776 62 11)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Noxafil 100 mg enterotabletter posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil
3. Hur du tar Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Noxafil är och vad det används för

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antivamppläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden ”kromoblastomykos” och ”mycetom”, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna som löper stor risk att få en svamp infektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil

Ta inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Noxafil, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

Barn

Noxafil ska inte ges till barn (17 år och yngre).

Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimoqid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- vissa läkemedel som används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall, inkluderande fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon.
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”benzodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappnande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Ta inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil eftersom små mängder kan passera över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

3. Hur du tar Noxafil

Byt inte mellan att ta Noxafil tabletter och Noxafil oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger om dagen under den första dagen och därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång om dagen.

Behandlingslängden beror på vilken typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

Användning av detta läkemedel

- Svälj tabletten hel med lite vatten.
- Krossa, tugga, bryt eller lös inte upp tabletten.
- Tabletten kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Noxafil

Om du tror att du kan ha använt för mycket Noxafil, tala med en läkare eller gå genast till sjukhuset.

Om du har glömt att ta Noxafil

- Om du har missat en dos, ta den så fort du kommer ihåg
- Om det däremot nästan är tid för nästa dos, hoppa över den missade dosen och återgå till ditt vanliga schema.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av gulfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymerna påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnhet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd eller missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår

- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbnings (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsväldhet
- mildt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln.

Vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Noxafil, frekvensen är okänd.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Noxafil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Noxafil är posakonazol. En tablett innehåller 100 mg posakonazol.
- Övriga innehållsämnen är: hypromellosacetatsuccinat, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa (E463), kiseldioxid för dental användning, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, makrogol 3350, titaniumdioxid (E171), talk, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Noxafil enterotabletter är guldragerade, kapselformade, märkta med ”100” på ena sidan, packade i blister i kartonger om 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : 0800 38 693 (+32 (0)2 776 62 11)
dproc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dproc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning posakonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Noxafil
3. Hur du använder Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Noxafil är och vad det används för

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Noxafil används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Noxafil verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antivamppläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillståndet kromoblastomykos och mycetom, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Noxafil kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

2. Vad du behöver veta innan du använder Noxafil

Använd inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.

Använd inte Noxafil om något av det ovan nämnda gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar Noxafil.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.

Om något av det ovan nämnda gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Noxafil.

Barn

Noxafil ska inte ges till barn (17 år och yngre).

Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Använd inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimoqid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm:

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.

Använd inte Noxafil om något av det ovan nämnda gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Noxafil.

Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du använder Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- vissa läkemedel som används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall, inkluderande fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon.
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer).
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi).
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi).
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner).
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir).
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”benzodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel).
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck).
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt).
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker).

Om något av det ovan nämnda gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Noxafil.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Använd inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du använder Noxafil om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil, eftersom små mängder kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

Noxafil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 462 mg (20 mmol) natrium per dos. Detta ska beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Noxafil

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 300 mg två gånger om dagen den första dagen och därefter 300 mg en gång om dagen.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer att spädas till korrekt koncentration av apoteket eller din sköterska.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer alltid att beredas och ges till dig av sjukvårdspersonal.

Du kommer att ges Noxafil:

- genom en plasttub som sitter i din ven (intravenös infusion)
- vanligtvis under 90 minuter

Behandlingslängden beror på vilken typ av infektion du har eller på hur länge ditt immunförsvar inte fungerar fullt ut och kan bli individuellt anpassad för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

Om du har glömt att använda en dos Noxafil

Eftersom du kommer att få detta läkemedel under noggrann medicinsk övervakning är det osannolikt att en dos kommer att glömmas bort. Om du ändå misstänker att en dos har missats, kontakta läkare eller apotekspersonal.

När behandling med Noxafil avslutas av din läkare bör du inte uppleva några effekter

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:

- illamående eller kräkningar (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av gulfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymmer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

Andra biverkningar

Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- svullnad, rodnad och ömhet längst med venen där Noxafil gavs
- huvudvärk

- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnighet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd och missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans

- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsväldhet
- mildt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla
- inflammation eller smärta vid injektionsstället

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfäddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfäddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” en onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln

Vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de använt Noxafil, frekvensen är okänd.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Noxafil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

När produkten har färdigställts bör den användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan lösningen förvaras i upp till 24 timmar vid 2°C-8°C (i kylskåp). Detta läkemedel är avsett för engångsbruk och oanvänt läkemedel ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är posakonazol. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.
- Övriga innehållsämnen är: Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyra (koncentrerad), natriumhydroxid, vatten till injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Noxafil koncentrat för infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till gul vätska. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Detta läkemedel finns tillgängligt i engångsflaskor av glas med gummikorkar av brombutyl och aluminiumförsegling.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : 0800 38 693 (+32 (0)2 776 62 11)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för administrering av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Låt den kylda injektionsflaskan med Noxafil anta rumstemperatur.
- Överför aseptiskt 16,7 ml posakonazol till en infusionspåse (eller flaska) innehållande en kompatibel infusionsvätska (se nedan för en lista över infusionsvätskor) med en volym som sträcker sig från 150 ml till 283 ml beroende på vilken slutlig koncentrationen som ska uppnås (inte lägre än 1 mg/ml och inte högre än 2 mg/ml).
- Administrera via en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter. Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.
- Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter med en volym för att uppnå en koncentration av cirka 2 mg/ml. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter.
Observera: I kliniska studier resulterade upprepade perifera infusioner genom samma ven i reaktioner vid infusionsstället (se avsnitt 4.8).
- Noxafil är till för engångsbruk.

Följande läkemedel kan ges via infusion samtidigt och genom samma intravenösa kanal (eller kanyl) som Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Kaliumklorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Vankomycinhydroklorid

Inga produkter som inte är listade i tabellen ovan bör ges samtidigt som Noxafil genom samma intravenösa kanal (eller kanyl).

Infusionslösningen bör inspekteras visuellt efter partiklar före administrering. Lösningen med Noxafil varierar från färglös till svagt gul. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Noxafil får inte spädas i:

Ringers laktatlösning
Ringers laktatlösning med 5 % dextros
4,2 % natriumvätekarbonat infusionsvätska

Detta läkemedel får inte blandas med någon infusionsvätska (läkemedel) förutom de som listas här nedan:

5 % dextros i vatten

0,9 % natriumklorid

0,45 % natriumklorid

5 % dextros och 0,45 % natriumklorid

5 % dextros och 0,9 % natriumklorid

5 % dextros och 20 mEq KCl