

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,75 g glucose pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder op til 1,25 mg benzylalkohol pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder op til 24,75 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Hvid suspension

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Noxafil oral suspension er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Oropharyngeal candidiasis: som first-line behandling hos patienter, der har alvorlig sygdom eller har nedsat immunforsvar, hos hvem respons på lokal behandling forventes at være dårlig.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Noxafil oral suspension er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende patienter:

- Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår en høj-dosis immunsuppressiv behandling for *graft versus host*-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og gastroresistente tabletter for oplysninger om brug ved primær behandling af invasiv aspergillose.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling af høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

Noxafil oral suspension og Noxafil tabletter eller Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelige

Noxafil oral suspension er kun indiceret til den voksne population (≥ 18 år). En anden formulering (Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension) er tilgængelig til pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år.

Den orale suspension er ikke indbyrdes ombyttelig med enten tabletten eller enteropulver og solvens til oral suspension på grund af forskelle i doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma. Følg derfor de specifikke dosisanbefalinger for hver formulering.

Dosering

Noxafil findes også som 100 mg gastroresistente tabletter, 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning og 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension. Noxafil tabletter giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end Noxafil oral suspension både efter et måltid og i fastende tilstand. Derfor er tabletterne den foretrukne formulering frem for den orale suspension til optimering af plasmakoncentrationer.

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet dosering hos voksne efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling (Se pkt. 5.2)
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI som er intolerante over for førstevalgsbehandling	200 mg (5 ml) fire gange dagligt. Alternativt kan patienter, der tåler mad eller ernæringstilskud, tage 400 mg (10 ml) to gange dagligt sammen med eller umiddelbart efter et måltid eller et ernæringstilskud. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
Oropharyngeal candidiasis	Initialdosis á 200 mg (5 ml) en gang dagligt den første dag, herefter 100 mg (2,5 ml) en gang dagligt i 13 dage. Hver Noxafil dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	200 mg (5 ml) tre gange dagligt. Hver Noxafil dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom, bør forebyggelse med Noxafil påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter det neutrofile antal stiger til over 500 celler per mm ³ .

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for posaconazol formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af posaconazol oral suspension hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. To andre orale formuleringer, Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension og Noxafil tabletter, er tilgængelige for den pædiatriske population.

Administration

Til oral anvendelse.

Den orale suspension skal rystes godt før anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af *torsades de pointes* til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. lette til moderate forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazol, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboratoriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazol overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazol må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazol bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
- Kardiomyopati, især hvis hjertheinsufficiens er til stede
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Lægemiddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4-substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se SmPC for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Gastrointestinal dysfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for patienter med alvorlig gastrointestinal dysfunktion (såsom alvorlig diarré). Patienter, der har alvorlig diarré eller kaster op, bør følges nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Glucose

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,75 g glucose pr. 5 ml suspension. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder op til 1,25 mg benzylalkohol pr. 5 ml suspension. Benzylalkohol kan medføre anafylaktoide reaktioner.

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder op til 24,75 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2-enzym) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, chlorithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakoncentrationerne af posaconazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ (maksimal plasmakoncentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakoncentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakoncentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC på posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakoncentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for tilbagevendende svampeinfektionen. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21% og 23%. Posaconazols indvirkning på niveauet af fosamprenavir, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere

Posaconazolplasmakonzentrationer ($C_{\max}$ og AUC) reduceredes med 39 %, da posaconazol blev administreret samtidig med cimetidin (400 mg 2 gange dagligt) på grund af reduceret absorption, som muligvis var sekundær til reduktion af mavesyreproduktionen. Samtidig administration af posaconazol og H₂-receptorantagonister bør om muligt undgås. Ligeledes nedsatte administration af 400 mg posaconazol med esomeprazol (40 mg dagligt) middel $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 46 % og 32 % sammenlignet med dosering med 400 mg posaconazol alene. Samtidig administration af posaconazol og protonpumpehæmmere bør om muligt undgås.

Føde

Føde forøger signifikant absorptionen af posaconazol (se pkt. 4.2 og 5.2).

Virkning af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig indtagelse af posaconazol med CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakonzentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakonzentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført med raske frivillige forsøgspersoner, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at variere mellem patienter som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Virkningen af samtidig administration af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4-substrat kan også variere hos den enkelte patient, medmindre posaconazol administreres på en strengt standardiseret måde sammen med føde på grund af den store virkning af føde på posaconazol-eksponering (se pkt. 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakonzentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af *torsades de pointes* (se pkt. 4.3).

Sekalealkaloider

Posaconazol kan øge plasmakonzentrationer af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika, inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

Rifabutin

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende virkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændigt blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede $C_{\max}$ og AUC for sirolimus (2 mg enkelt dosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienter. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer. Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencefalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveauet af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

Tacrolimus

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkelt dosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration, og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til

26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) $C_{\max}$ og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkelt dosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam (2 mg enkelt oral dosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilket som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

Digoxin

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

Sulfonylurinstoffer

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymet i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hyperkalcæmi). Kalciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes $C_{\max}$ af venetoclax til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se SmPC for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (1,7 gange 400 mg to gange dagligt baseret på plasmakoncentrationer ved *steady-state* hos raske frivillige) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,2 gange 400 mg to gange dagligt). Der er ingen klinisk erfaring som vurderer posaconazols indflydelse på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er set ved anvendelse af posaconazol, skal der udvises forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Bivirkningstabel

Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed*

Blod og lymfesystem	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden:	hæmolytisk uræmisk syndrom, thrombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	allergisk reaktion
Sjælden:	overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	
Sjælden:	adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi
Ikke almindelig:	hyperglykæmi, hypoglykæmi
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser
Sjælden:	psykotiske tilstande, depression

Nervesystemet Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne Ikke almindelig: Sjælden:	sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint Sjælden:	forringet hørelse
Hjerte Ikke almindelig: Sjælden:	langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi <i>torsades de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig: Sjælden:	hypertension hypotension, vaskulitis pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig: Sjælden:	hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	kvalme opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal reflukssygdom, ødem i munden blødning i mave/tarm, ileus
Lever og galdeveje Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT) hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	udslæt, pruritis mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt lysfølsomhedsreaktion [§]
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig:	rygsmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje Ikke almindelig: Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet kreatininkoncentration i blodet renal tubulær acidose, interstitiel nefritis

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	menstruationsforstyrrelser
Sjælden:	brystsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig:	pyreksi (feber), asteni, træthed
Ikke almindelig:	ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddelloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse
Sjælden:	tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax

* Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentratet til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater, ATC-kode: J02AC04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*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*, og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende *in vitro*-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-*Aspergillus* svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for posaconazol og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika skulle ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk bevis for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Farmakokinetiske/ Farmakodynamiske relationer

Der er fundet korrelation imellem den totale eksponering af lægemiddel divideret med MIC (AUC/MIC) og den kliniske virkning. Det kritiske forhold for patienter med *Aspergillus* infektioner var ~ 200. Det er især vigtigt at forsøge at opnå maksimale plasmaniveauer hos patienter inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 doseringsvejledning og virkning af føde på absorption).

Klinisk erfaring

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

Invasiv aspergillose

I et ikke-sammenlignende klinisk studie blev posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, som var sygdomsrefraktære over for behandling med amphotericin B (inklusive liposomformuleringer) eller itraconazol eller hos patienter, der havde intolerans over for disse lægemidler (studie 0041). De kliniske resultater blev sammenlignet med resultater fra en ekstern kontrolgruppe udledt fra en retrospektiv gennemgang af medicinske journaler. Den eksterne kontrolgruppe bestod af 86 patienter behandlet med tilgængelig terapi (som ovennævnt) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger, som patienterne behandlet med posaconazol. De fleste tilfælde af aspergillose blev vurderet som værende refraktære over for tidligere terapi både i posaconazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrolgruppe (79 %).

Som vist i tabel 3 sås et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de posaconazolbehandlede patienter sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Dette var imidlertid ikke et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, og alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe skal vurderes med forsigtighed.

Tabel 3. Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

	Posaconazol oral suspension	Ekstern kontrolgruppe
Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Virkning per art		
Alle mykologisk bekræftet <i>Aspergillus</i> arter. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium arter.

11 ud af 24 patienter med påvist eller sandsynlig fusariose blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på 124 dage. Blandt 18 patienter, som ikke tålte eller havde infektioner, der var refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev 7 patienter klassificeret som havende respons (responders).

Chromoblastomykose/Mycetoma

9 ud af 11 patienter var tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. 5 af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af *Fonsecaea pedrosoi* og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af *Madurella*-arter.

Coccidioidomykose

11 ud af 16 patienter var tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved behandlingsstart (*baseline*)) med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

Behandling af azol-følsom Oropharyngeal Candidiasis (OPC)

Et randomiseret, evaluator-blindet, kontrolleret studie hos hiv-inficerede patienter med azol-følsom oropharyngeal candidiasis blev afsluttet (de fleste undersøgte patienter havde *C. Albicans* isoleret ved *baseline*). Den primære virkningsvariabel var den kliniske succesrate (defineret som helbredelse eller forbedring) efter 14 dages behandling. Patienterne blev behandlet med posaconazol eller fluconazol oral suspension (både posaconazol og fluconazol blev givet som følger: 100 mg to gange dagligt i 1 dag efterfulgt af 100 mg en gang dagligt i 13 dage).

De kliniske responsrater fra ovennævnte studie er vist i tabel 4 nedenfor.

Posaconazol blev påvist til at være ikke-underlegen i forhold til fluconazol for klinisk succesrate på dag 14 samt 4 uger efter endt behandling.

Tabel 4. Kliniske succesrater i Oropharyngeal Candidiasis

Endepunkt	Posaconazol	Fluconazol
Klinisk succesrate på dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk succesrate 4 uger efter endt behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk succesrate blev defineret som antal forsøgspersoner vurderet som havende et klinisk respons (helbredelse eller forbedring) delt med det totale antal forsøgspersoner kvalificeret til analyse.

Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFI'er) (studie 316 og 1899)

To randomiserede, kontrollerede forebyggelsesstudier blev udført blandt patienter med høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

¹ Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazolkapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med *graft versus host*-sygdom (GVHD), der havde gennemgået allogene HSCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel. Et centralt sekundært endepunkt var forekomsten af verificeret/sandsynlig IFI i *on-treatment* perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoxisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel i *on-treatment* perioden. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 100 dage efter randomisering. Nydiagnosticeret AML var den hyppigste underliggende sygdom (435/602, [72 %]). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge de profylaktiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 5 og 6 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus*-infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med kontrolpatienter.

Tabel 5. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

Studier	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a	P-Værdi
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899, var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

Tabel 6. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig Aspergillosis		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26 /298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.
- c: I 1899, var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.
- d: Alle randomiserede patienter
- e: Alle behandlede patienter

I studie 1899 blev der observeret et signifikant fald i død af alle årsager (all-cause mortality) til fordel for posaconazol [POS 49/304 (16 %) *versus* FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Baseret på Kaplan-Meier-estimer, var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelsesfordel blev påvist, da analysen betragtede død af alle årsager ($P=0,0354$) såvel som dødsfald med relation til IFI ($P=0,0209$).

I studie 316, var den overordnede dødelighed tilsvarende (POS, 25 %; FLU, 28 %); andelen af dødsfald med relation til IFI var derimod signifikant lavere i POS gruppen (4/301) sammenlignet med FLU gruppen (12/299; $P=0,0413$).

Pædiatrisk population

Ingen dosis af posaconazol oral suspension kunne anbefales til pædiatriske patienter. Sikkerhed og virkning af andre formuleringer af posaconazol (Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension; Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er dog klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Se produktresuméerne for disse formuleringer for yderligere oplysninger.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18-85 år, blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige ekg'er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til *baseline*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Posaconazol absorberes med en median t_{max} på 3 timer (patienter, der har indtaget føde). Posaconazol udviser lineær kinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering af op til 800 mg indtaget med et fedtrigt måltid. Der ses ingen yderligere stigning i eksponering ved administration af doser over 800 mg dagligt til patienter og raske forsøgspersoner. Under faste steg AUC mindre end i forhold til doser over 200 mg. Hos fastende raske forsøgspersoner gav en opdeling af den totale daglige dosis (800 mg) på 200 mg fire gange dagligt sammenlignet med 400 mg to gange dagligt en øget eksponering for posaconazol med 2,6 gange.

Virkning af føde på oral absorption hos raske forsøgspersoner

Absorptionen af posaconazol var signifikant større, når posaconazol 400 mg en gang dagligt blev administreret sammen med eller lige efter et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt) sammenlignet med administration før et måltid. C_{max} og AUC steg med hhv. 330 % og 360 %. AUC for posaconazol er sammenlignet med fastende tilstand: 4 gange større, når det administreres med et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt), og omkring 2,6 gange større, når det administreres sammen med et måltid med lavt fedtindhold eller et ernæringstilskud (14 gram fedt) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fordeling

Posaconazol absorberes langsomt og elimineres langsomt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (1.774 liter), og proteinbindingen, hovedsagelig til serum albumin, er høj (> 98 %).

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter, og det er ikke sandsynligt, at koncentrationen vil blive påvirket af CYP450 enzymhæmmere. Af de cirkulerende metabolitter er

hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450 medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis.

Elimination

Posaconazol udskilles langsomt med en gennemsnitlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timer (20 - 66 timer). Efter administration af ^{14}C -posaconazol blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). *Steady-state* opnås efter 7 til 10 dages flergangsdosering.

Farmakokinetik i særlige populationer

Børn (< 18 år)

Efter administration af 800 mg posaconazol dagligt fordelt på flere doser til behandling af invasive svampeinfektioner, svarede de gennemsnitlige dalplasmakonzentrationer fra 12 patienter i alderen 8 - 17 år (776 ng/ml) til koncentrationerne fra 194 patienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). I forebyggelsesstudierne var middelværdien ved *steady-state* for den gennemsnitlige koncentration af posaconazol (C_{av}) blandt ti unge (13-17 år) ligeledes sammenlignelig med C_{av} opnået hos voksne (≥ 18 år). I et studie med 136 pædiatriske patienter med neutropeni i alderen 11 måneder – 17 år, der blev behandlet med posaconazol oral suspension i doser på op til 18 mg/kg/dag fordelt på tre gange dagligt, opfyldte ca. 50% det præspecificerede mål (gennemsnitlig koncentration (C_{av}) dag 7 mellem 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Generelt syntes eksponeringen at være højere hos ældre patienter (7 til < 18 år) end hos yngre patienter (2 til < 7 år).

Køn

Farmakokinetikken for posaconazol er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

En stigning i C_{max} (26 %) og AUC (29 %) kunne påvises i ældre (24 personer ≥ 65 år) i forhold til yngre (24 personer 18 - 45 år). Sikkerhedsprofilen af posaconazol mellem de unge og ældre patienter, var endvidere tilsvarende i kliniske effektstudier.

Race

Der var en svag reduktion (16 %) i AUC og C_{max} for posaconazol oral suspension hos negroide i forhold til kaukasiske personer. Sikkerhedsprofilen for posaconazol var imidlertid den samme hos negroide og kaukasiske personer.

Vægt

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at posaconazol *clearance* er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder C_{av} med 25 %, og hos patienter < 50 kg stiger C_{av} med 19 %.

Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension, sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC for posaconazol meget variabel [> 96 % CV (varianskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [< 40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var den gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede 60 % øgning i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svær nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksponering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsstudier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2 års studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved systemisk eksponering, der var 4,6 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 1,4 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mm-Hg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 1,4 gange og 4,6 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 80
Simeticon
Natriumbenzoat (E211)
Natriumcitratdihydrat

Citronsyremonohydrat
Glycerol
Xanthangummi
Flydende glucose
Titandioxid (E171)
Kunstig kirsebæraroma indeholdende benzylalkohol og propylenglycol (E1520)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet beholder: 2 år

Efter første åbning af beholderen: 4 uger

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

105 ml oral suspension i en flaske (brunt glas type IV) lukket med børnesikret plastlåg (polypropylen) samt en måleske (polystyren) med 2 inddelinger: 2,5 ml og 5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse: 25. oktober 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver gastroresistent tablet indeholder 100 mg posaconazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gastroresistent tablet (tablet)

Gul, kapselformet tablet, der er 17,5 mm lang, mærket med "100" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Noxafil gastroresistente tabletter er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose

Noxafil gastroresistente tabletter er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos pædiatriske patienter fra 2 år, der vejer mere end 40 kg, og hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Noxafil gastroresistente tabletter er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende pædiatriske patienter fra 2 år, som vejer mere end 40 kg, og hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår høj-dosis immunsuppressiv behandling for *graft versus host*-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for Noxafil oral suspension for oplysninger om brug til oropharyngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling af høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

Noxafil tabletter og Noxafil oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelige

Tabletterne er ikke indbyrdes ombyttelige med den orale suspension på grund af forskelle i doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma mellem de to formuleringer. Følg derfor de specifikke dosisanbefalinger for hver formulering.

Dosering

Noxafil findes også som 40 mg/ml oral suspension, 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension. Noxafil tabletter giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end Noxafil oral suspension både efter et måltid og i fastende tilstand. Derfor er tabletterne den foretrukne formulering til optimering af plasmakoncentrationer.

Anbefalet dosering hos pædiatriske patienter fra 2 år, som vejer mere end 40 kg, og hos voksne er vist i tabel 1.

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension anbefales til oral anvendelse hos pædiatriske patienter, der er 2 år og derover og vejer 40 kg eller derunder. Se produktresuméet for enteropulver og solvens til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering.

Tabel 1. Anbefalet dosering hos pædiatriske patienter fra 2 år, som vejer mere end 40 kg, og hos voksne efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling (Se pkt. 5.2)
Behandling af invasiv aspergillose (kun for voksne)	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning) en gang dagligt. Hver tabletdosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Den anbefalede samlede varighed af behandlingen er 6-12 uger. Skift mellem intravenøs og oral administration er hensigtsmæssig, hvis det er klinisk relevant.
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	Initialdosis på 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver dosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom bør forebyggelse med Noxafil påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage, efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm ³ .

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for posaconazol formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

Pædiatrisk population

Posaconazols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data.

Administration

Til oral anvendelse.

Noxafil gastroresistente tabletter kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal sluges hele med vand og må ikke knuses, tygges eller knækkes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af *torsades de pointes* til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. let til moderate forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazol, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazol overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazol må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazol bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
- Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Lægemiddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4-substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se SmPC for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og efavirenz

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Plasmaeksposering

Plasmakoncentrationen af posaconazol er generelt højere efter administration af posaconazol tabletter end efter posaconazol oral suspension. Plasmakoncentrationen af posaconazol kan med tiden stige hos nogle patienter, der får posaconazol tabletter (se pkt. 5.2).

Gastrointestinal dysfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for patienter med alvorlig gastrointestinal dysfunktion (såsom alvorlig diarré). Patienter, der har alvorlig diarré eller kaster op, bør følges nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, chlorithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakoncentrationerne af posaconazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ (maksimal plasmakoncentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakoncentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakoncentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakoncentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for tilbagevendende svampeinfektioner. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21 % og 23 %. Posaconazols indvirkning på niveauet af fosamprenavir, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere

Ingen klinisk relevant virkning blev observeret, da posaconazol tabletter blev anvendt sammen med syreneutraliserende midler, H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere. Dosisjusteringer af posaconazol tabletter er ikke nødvendige, når posaconazol tabletter anvendes sammen med syreneutraliserende midler, H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere.

Virkningen af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for, at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen

med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakoncentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført med raske frivillige forsøgspersoner, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at variere mellem patienter som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Virkningen af samtidig administration af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4-substrat kan også variere hos den enkelte patient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af *torsades de pointes* (se pkt. 4.3).

Sekalealkaloider

Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika, inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

Rifabutin

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende indvirkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede $C_{\max}$ og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer.

Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på en stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencefalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveauet af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

Tacrolimus

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) $C_{\max}$ og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkeltdosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam (2 mg oral enkeltdosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilken som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

Digoxin

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakonzentrationen af digoxin, så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

Sulfonylurinstoffer

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymet i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hyperkalcæmi). Kalciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes $C_{\max}$ af venetoclax til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se SmPC for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (3,4 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakonzentrationer ved *steady-state* hos patienter) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,6 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakonzentrationer ved *steady-state* hos patienter). Der er ingen klinisk erfaring, som vurderer posaconazols indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er set ved anvendelse af posaconazol, skal der udvises forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsaglig fra studier med den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Posaconazol tabletter

Sikkerheden af posaconazol tabletter er vurderet hos 104 raske frivillige forsøgspersoner og 230 patienter i et klinisk studie med profylaktisk antimykotisk behandling.

Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol tabletter er vurderet hos 288 patienter i et klinisk studie med behandling af invasiv aspergillose, hvoraf 161 patienter fik koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 127 patienter fik tabletformuleringen.

Tabletformuleringen er udelukkende blevet undersøgt hos patienter med AML og patienter med MDS samt hos patienter efter HSCT med eller uden risiko for *graft versus host*-sygdom (GVHD). Den maksimale varighed af eksponering for tabletformuleringen var kortere end eksponeringen for den orale suspension. Plasmaeksposeringen fra tabletformuleringen var højere end den plasmaeksposering, som blev set ved den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol tabletter er blevet vurderet hos 230 patienter, som var inkluderet i det pivotale kliniske studie. Patienterne blev inkluderet i et ikke-sammenlignende farmakokinetisk sikkerhedsstudie med posaconazol tabletter indgivet som profylaktisk antimykotisk behandling. Patienterne var immunkompromitteret med tilgrundsiggende tilstande, herunder hæmatologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD og efter HSCT. Behandling med posaconazol blev givet med en medianvarighed på 28 dage. 20 patienter fik en daglig dosis på 200 mg, og 210 patienter fik en daglig dosis på 300 mg (efter dosering, to gange dagligt på dag 1 i hver kohorte).

Sikkerheden af posaconazol tabletter og koncentrat til infusionsvæske, opløsning, blev også undersøgt i et kontrolleret studie med behandling af invasiv aspergillose. Den maksimale varighed af behandlingen for invasiv aspergillose var sammenlignelig med den, der blev undersøgt for den orale suspension til salvage-behandling og var længere end varigheden med tabletter eller koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til profylakse.

Bivirkningstabel

Inden for organsystemklasse er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed*

Blod og lymfesystem	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden:	hæmolytisk uræmisk syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	allergisk reaktion
Sjælden:	overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	
Sjælden:	adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi
Ikke almindelig:	hyperglykæmi, hypoglykæmi

Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser
Sjælden:	psykotiske tilstande, depression
Nervesystemet	
Almindelig:	parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi
Ikke almindelig:	kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni
Sjælden:	hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne	
Ikke almindelig:	sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke
Sjælden:	dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint	
Sjælden:	forringet hørelese
Hjerte	
Ikke almindelig:	langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi
Sjælden:	<i>torsade de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	hypertension
Ikke almindelig:	hypotension, vaskulitis
Sjælden:	pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning
Sjælden:	pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener
Ikke almindelig:	pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal refluks sygdom, ødem i munden
Sjælden:	blødning i mave/tarm, ileus
Lever og galdeveje	
Almindelig:	forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT)
Ikke almindelig:	hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion
Sjælden:	nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	udslæt, pruritis
Ikke almindelig:	mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier
Sjælden:	Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt
Ikke kendt:	lysfølsomhedsreaktion [§]
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig:	rygsmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet blod-kreatinin
Sjælden:	renal tubulær acidose, interstitiel nefritis

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	menstruationsforstyrrelser
Sjælden:	brystsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig:	pyreksi (feber), asteni, træthed
Ikke almindelig:	ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddeloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse
Sjælden:	tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax

* Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentratet til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol tabletter.

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater, ATC-kode: J02AC04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*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 og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende *in vitro*-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-*Aspergillus* svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for posaconazol og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika bør ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk evidens for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Klinisk erfaring

Sammendrag af studiet for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter, invasiv aspergillose

Posaconazols sikkerhed og virkning ved behandling af patienter med invasiv aspergillose blev vurderet i et dobbeltblindet kontrolleret studie (studie-69) med 575 patienter med påviste, sandsynlige eller mulige invasive svampeinfektioner i henhold til EORTC/MSG-kriterierne.

Patienterne blev behandlet med posaconazol (n=288) koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter i doser på 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1). Patienterne i komparatorgruppen blev behandlet med voriconazol (n=287) givet intravenøst i doser på 6 mg/kg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af voriconazol 4 mg/kg to gange dagligt (intravenøst), eller oralt i doser på 300 mg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg to gange dagligt. Medianvarigheden af behandlingen var 67 dage (posaconazol) og 64 dage (voriconazol).

I *intent-to-treat* (ITT)-populationen (alle forsøgspersoner, der fik mindst en dosis studiemedicin) fik 288 patienter posaconazol, og 287 patienter fik voriconazol. Populationen med fuldt analysesæt (FAS) er en delgruppe af alle forsøgspersoner i ITT-populationen, som ved uafhængig bedømmelse blev klassificeret som havende påvist eller sandsynlig invasiv aspergillose: 163 forsøgspersoner for posaconazol og 171 forsøgspersoner for voriconazol. Død af alle årsager og globalt klinisk respons i disse 2 populationer er vist i henholdsvis tabel 3 og 4.

Tabel 3. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: død af alle årsager ved dag 42 og dag 84, i ITT-populationen og FAS-populationen

Population	Posaconazol		Voriconazol		Difference* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dødelighed i ITT ved dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Dødelighed i ITT ved dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Dødelighed i FAS ved dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	n (%)	N	n (%)	Difference* (95 % CI)
Dødelighed i FAS ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.					

Tabel 4. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: globalt klinisk respons ved uge 6 og uge 12 i FAS-populationen

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	Succes (%)	N	Succes (%)	Difference* (95 % CI)
Globalt klinisk respons i FAS efter 6 uger	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Globalt klinisk respons i FAS efter 12 uger	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Tilfredsstillende globalt klinisk respons blev defineret som overlevelse med partielt eller komplet respons Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.					

Sammendrag af bridging-studiet med posaconazol tabletten

Studie 5615 var et ikke-sammenlignende multicenterstudie, som blev udført for at vurdere de farmakokinetiske egenskaber, sikkerheden og tolerabiliteten af posaconazol tabletten. Studie 5615 blev udført med en patientpopulation, der lignede den patientpopulation, som blev undersøgt i det pivotale kliniske program med posaconazol oral suspension. Data for farmakokinetik og sikkerhed fra studie 5615 blev overført til de allerede eksisterende data (inklusive data for virkning) med den orale suspension.

Populationen af forsøgspersoner omfattede: 1) patienter med AML eller MDS, som fornyligt havde fået kemoterapi, og som havde udviklet eller forventedes at udvikle signifikant neutropeni, eller 2) patienter, som havde gennemført en HSCT, og som fik immunsuppressiv behandling til forebyggelse eller behandling af GVHD. To forskellige doseringsgrupper blev vurderet: 200 mg to gange dagligt på dag 1, herefter efterfulgt af 200 mg en gang dagligt (del 1A) og 300 mg to gange dagligt på dag 1, herefter efterfulgt af 300 mg en gang dagligt (del 1B og del 2).

Serielle farmakokinetiske prøver blev udtaget på dag 1 og ved *steady-state* på dag 8 for alle forsøgspersoner i del 1 og en delgruppe af forsøgspersonerne i del 2. Derudover blev der udtaget spredte farmakokinetiske prøver på flere dage under *steady-state* før den næste dosis (C_{min}) for en større population af forsøgspersoner. På basis af gennemsnitlige C_{min} -koncentrationer kunne der udregnes en formodet gennemsnitlig koncentration (C_{av}) for 186 forsøgspersoner, som havde fået en dosis på 300 mg. Farmakokinetisk analyse hos patienter med C_{av} konstaterede, at 81 % af forsøgspersonerne behandlet med en dosis på 300 mg en gang dagligt opnåede en formodet C_{av} ved *steady-state* på mellem 500-2.500 ng/ml. En forsøgsperson (< 1 %) havde en formodet C_{av} på under 500 ng/l, og 19 % af forsøgspersonerne havde en formodet C_{av} på over 2.500 ng/ml. Forsøgspersonerne opnåede en gennemsnitlig formodet C_{av} ved *steady-state* på 1.970 ng/ml.

I tabel 5 er der vist en sammenligning af eksponering (C_{av}) efter administration af posaconazol tablet og posaconazol oral suspension ved terapeutiske doser til patienter vist som en kvartilanalyse. Eksponering efter administration af tabletter er generelt højere, men overlapper med eksponering efter administration af posaconazol oral suspension.

Tabel 5. C_{av} kvartilanalyser af pivotale patientstudier med posaconazol tablet og oral suspension

	Posaconazol tablet	Posaconazol oral suspension		
	Profylakse for AML og HSCT Studie 5615	Profylakse for GVHD Studie 316	Profylakse for neutropeni Studie 1899	Behandling - Invasiv Aspergillosis Studie 0041
	300 mg en gang dagligt (dag 1 300 mg to gange dagligt)*	200 mg tre gange dagligt	200 mg tre gange dagligt	200 mg fire gange dagligt (indlagt), herefter 400 mg to gange dagligt
Kvartil	pC _{av} -område (ng/ml)	C _{av} -område (ng/ml)	C _{av} -område (ng/ml)	C _{av} -område (ng/ml)
K1	442-1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
K2	1.240-1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
K3	1.719-2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
K4	2.304-9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010
pC _{av} : formodet C _{av} C _{av} = den gennemsnitlige koncentration målt ved <i>steady-state</i> *20 patienter fik 200 mg en gang dagligt (på dag 1 200 mg to gange dagligt)				

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension*Invasiv aspergillose*

I et ikke-sammenlignende studie med salvage-behandling (studie 0041) blev posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, som var sygdomsrefraktære over for behandling med amphotericin B (inklusive liposomformuleringer) eller itraconazol eller hos patienter, der havde intolerans over for disse lægemidler. De kliniske resultater blev sammenlignet med resultater fra en ekstern kontrolgruppe udledt fra en retrospektiv gennemgang af medicinske journaler. Den eksterne kontrolgruppe bestod af 86 patienter behandlet med tilgængelig terapi (som ovennævnt) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger, som patienterne behandlet med posaconazol. De fleste tilfælde af aspergillose blev vurderet som værende refraktære over for tidligere terapi både i posaconazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrolgruppe (79 %).

Som vist i tabel 6 sås et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de patienter, som blev behandlet med posaconazol, sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Dette var imidlertid ikke et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, og derfor skal alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe vurderes med forsigtighed.

Tabel 6. Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

	Posaconazol oral suspension	Ekstern kontrolgruppe
Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Virkning per art		
Alle mykotisk bekræftet <i>Aspergillus</i> -arter. ²	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-arter

11 ud af 24 patienter med påvist eller sandsynlig fusariose blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på

² Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

124 dage. Blandt 18 patienter, som ikke tålte eller havde infektioner, der var refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev 7 patienter klassificeret som havende respons (responders).

Chromoblastomykose/mycetoma

9 ud af 11 patienter blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. 5 af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af *Fonsecaea pedrosoi* og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af *Madurella*-arter.

Coccidioidomykose

11 ud af 16 patienter blev tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved behandlingsstart (*baseline*)) med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFI'er) (studie 316 og 1899)

To randomiserede, kontrollerede forebyggelsesstudier blev udført blandt patienter med høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazolkapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med *graft versus host*-sygdom (GVHD), der havde gennemgået alloge HCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI i *on-treatment* perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut GVHD af grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoxisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel i *on-treatment* perioden. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 100 dage efter randomisering. Nydiagnosticeret AML var den hyppigste underliggende sygdom (435/602, [72 %]). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge de profylaktiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 7 og 8 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus*-infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med patienter i kontrolgruppen.

Tabel 7. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a	P-værdi
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

Tabel 8. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig Aspergillosis		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

I studie 1899 blev der observeret et signifikant fald i død af alle årsager (all-cause mortality) til fordel for posaconazol [POS 49/304 (16 %) *versus* FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Baseret på Kaplan-Meier-estimer var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelsesfordel blev påvist, da analysen betragtede død af alle årsager ($P=0,0354$) såvel som dødsfald med relation til IFI ($P=0,0209$).

I studie 316 var den overordnede dødelighed tilsvarende (POS, 25 %; FLU, 28 %); andelen af dødsfald med relation til IFI var derimod signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; $P=0,0413$).

Pædiatrisk population

Der foreligger kun begrænset erfaring med posaconazol tabletter til børn.

Tre patienter i alderen 14-17 år blev behandlet med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter 300 mg/dag (to gange dagligt på dag 1 og derefter 1 gang dagligt) i studiet med behandling af invasiv aspergillose.

Posaconazols sikkerhed og virkning (Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension; Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Brug af posaconazol i disse aldersgrupper understøttes af evidens fra tilstrækkelige og velkontrollerede studier af posaconazol hos voksne samt farmakokinetiske data og sikkerhedsdata fra pædiatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret i pædiatriske studier i forbindelse med brugen af posaconazol hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18 til 85 år blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige ekg'er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til *baseline*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev observeret en sammenhæng mellem den samlede lægemiddeleksponering divideret med MIC (AUC/MIC) og det kliniske resultat. Det kritiske forhold for forsøgspersoner med *Aspergillus*-infektioner var ~200. Det er især vigtigt at forsøge at sikre, at de maksimale plasmaniveauer opnås hos patienter, der er inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om anbefalede dosisregimener).

Absorption

Posaconazol tabletter absorberes med en median T_{max} på 4 til 5 timer og udviser dosisproportional farmakokinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering på op til 300 mg.

Efter administration af en enkeltdosis af 300 mg posaconazol tabletter efter et måltid med højt fedtindhold til raske forsøgspersoner var $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max} højere sammenlignet med administration under faste (henholdsvis 51 % og 16 % for $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max}). På baggrund af en farmakokinetisk populationsmodel steg posaconazol C_{av} 20 %, når det blev givet sammen med et måltid sammenlignet med administration under faste.

Efter administration af posaconazol tabletter kan plasmakoncentrationen af posaconazol øges over tid hos nogle patienter. Årsagen til denne tidsafhængighed er ikke helt kendt.

Fordeling

Efter administration af tabletten har posaconazol en gennemsnitlig tilsyneladende fordelingsvolumen på 394 l (42 %) i intervallet 294-583 l blandt studierne med raske forsøgspersoner.

Posaconazol har en høj proteinbinding (> 98 %) hovedsagelig til serumalbumin.

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter, og det er ikke sandsynligt, at koncentrationen vil blive påvirket af CYP450-enzymhæmmere. Af de cirkulerende metabolitter er hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450-

medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis.

Elimination

Efter administration af tabletterne elimineres posaconazol langsomt med en gennemsnitlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timer (26-31 timer) og en gennemsnitlig tilsyneladende udskillelse i intervallet 7,5 til 11 l/time. Efter administration af ^{14}C -posaconazol blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). Plasmakoncentrationer ved *steady-state* opnås på dag 6 ved en dosis på 300 mg (en gang dagligt efter en initialdosis på to gange dagligt på dag 1).

Farmakokinetik i særlige populationer

På baggrund af en farmakokinetisk populationsmodel, der vurderer posaconazols farmakokinetik, blev *steady-state* beregnet hos patienter, der fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt efter to gange dagligt på dag 1 til behandling af invasiv aspergillose og profylakse af invasive svampeinfektioner.

Tabel 9. Populationsberegnet median (10. percentil, 90. percentil) for *steady-state* af posaconazol plasmakoncentration hos patienter efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1)

Regime	Population	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablet (under faste)	Profylakse	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Behandling af invasiv aspergillose	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Profylakse	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Behandling af invasiv aspergillose	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Den farmakokinetiske populationsanalyse for posaconazol hos patienter tyder på, at race, køn, nedsat nyrefunktion og sygdom (profylakse eller behandling) ikke har klinisk betydningsfuld indvirkning på posaconazols farmakokinetik.

Børn (< 18 år)

Der foreligger kun begrænset (n=3) erfaring med posaconazol tabletter til børn.

Farmakokinetikken for posaconazol oral suspension er blevet vurderet hos pædiatriske patienter. Efter administration af 800 mg posaconazol oral suspension dagligt fordelt på flere doser til behandling af invasive svampeinfektioner svarede de gennemsnitlige dalplasmakoncentrationer fra 12 patienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) til koncentrationerne fra 194 patienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra børn under 8 år. I forebyggelsesstudierne var middelværdien ved *steady-state* for den gennemsnitlige koncentration af posaconazol (C_{av}) blandt ti unge (13-17 år) ligeledes sammenlignelig med C_{av} opnået hos voksne (≥ 18 år).

Køn

Farmakokinetikken for posaconazol tabletter er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden hos de ældre patienter og de yngre patienter.

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er aldersrelateret. Posaconazol C_{av} er generelt

sammenlignelig mellem unge og ældre patienter (≥ 65 år); C_{av} stiger dog med 11 % hos meget gamle patienter (≥ 80 år). Det anbefales derfor at monitorere meget gamle patienter (≥ 80 år) nøje for bivirkninger.

Farmakokinetikken for posaconazol tabletter er sammenlignelig hos unge og ældre forsøgspersoner (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskelle på baggrund af alder anses ikke for klinisk relevant, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Race

Der foreligger ikke tilstrækkelige data blandt forskellige racer med posaconazol tabletter.

Der var en svag reduktion (16 %) i AUC og C_{max} for posaconazol oral suspension hos negroide i forhold til kaukasiske personer. Sikkerhedsprofilen for posaconazol var imidlertid den samme hos negroide og kaukasiske personer.

Vægt

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder C_{av} med 25 % og hos patienter < 50 kg stiger C_{av} med 19 %. Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC for posaconazol meget variabel [> 96 % CV (variationskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [< 40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol tabletter. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol tabletter.

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var det gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede stigning på 60 % i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svær nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol tabletter. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol tabletter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsstudier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2-årigt studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved maksimale plasmakoncentrationer, der var 8,5 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjertheinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 2,1 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mm-Hg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 2,1 gange og 8,5 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

I et ikke-klinisk studie med intravenøs administration af posaconazol til meget unge hunde (fik dosis fra 2-8 ugers alderen) blev der observeret en stigning i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler hos de behandlede dyr sammenlignet med sideløbende kontroldyr. Der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler mellem kontroldyrene og de behandlede dyr efter den efterfølgende behandlingsfrie periode på 5 måneder. Der var ingen neurologiske, adfærdsmæssige eller udviklingsmæssige anormaliteter hos hundene i forbindelse med dette fund, og der blev ikke konstateret et tilsvarende hjernefund med administration af oral dosis af posaconazol til unghunde (4 dage til 9 måneders alderen) og heller ikke med administration af intravenøs posaconazol til unghunde (i alderen 10 uger til 23 uger). Den kliniske signifikans af dette fund er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Silica, kolloid vandfri
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)

Talcum
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter er pakket i et blisterkort af polyvinylchlorid (PVC)/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) med aluminiumsfolie, som tabletterne kan trykkes ud igennem.

Noxafil gastroresistente tabletter er pakket i blisterkort i kartoner med 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse: 25. oktober 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 300 mg posaconazol.

Hver ml indeholder 18 mg posaconazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 462 mg (20 mmol) natrium.

Hvert hætteglas indeholder 6.680 mg cyclodextrin (som sulfobutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD)).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs til gul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

Invasiv aspergillose

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne og pædiatriske patienter fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende voksne og pædiatriske patienter fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår høj-dosis immunsuppressiv behandling for *graft versus host*-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for Noxafil oral suspension for oplysninger om brug til oropharyngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling af høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

Dosering

Noxafil fås også til oral administration (Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter, 40 mg/ml oral suspension og 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension). Så snart patientens tilstand tillader det, anbefales det, at der skiftes til oral administration (se pkt. 4.4).

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosering efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling (Se pkt. 5.2)
Behandling af invasiv aspergillose (kun for voksne)	Initialdosis på 300 mg Noxafil (300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tre 100 mg tabletter) en gang dagligt. Hver tabletdosis kan tages uden hensyn til fødeindtagelse. Den anbefalede samlede varighed af behandlingen er 6-12 uger. Skift mellem intravenøs og oral administration er hensigtsmæssig, hvis det er klinisk relevant.
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling	Voksne: Initialdosis på 300 mg Noxafil to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg en gang dagligt. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
	Pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år: Initialdosis på 6 mg/kg (op til højst 300 mg) to gange dagligt på den første dag, herefter 6 mg/kg (op til højst 300 mg) en gang dagligt. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	Voksne: Initialdosis på 300 mg Noxafil to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg en gang dagligt. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med AML eller MDS bør forebyggelse med Noxafil påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage, efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm ³ .
	Pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år: Initialdosis på 6 mg/kg (op til højst 300 mg) to gange dagligt på den første dag, herefter 6 mg/kg (op til højst 300 mg) en gang dagligt. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS) bør forebyggelse med Noxafil påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm ³ .

Noxafil bør administreres via en infusionssslange med et centralt venekateter (CVK) eller et perifert anlagt centralt venekateter (PICC-line) som en langsom intravenøs infusion over ca. 90 minutter. Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke administreres som bolus. Hvis et centralt venekateter ikke er muligt, må der administreres en enkelt infusion gennem et perifert venekateter. Ved administration via et perifert venekateter skal infusionen gives over ca. 30 minutter (se pkt. 4.8 og 6.6).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (creatinin-clearance <50 ml/min) kan det forventes, at der forekommer ophobning af det intravenøse vehikel, Sulfobutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD). Orale formuleringer af Noxafil bør anvendes til disse patienter, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger, at der anvendes Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Creatininniveauer i serum bør monitoreres nøje hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af posaconazol hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data.

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning bør ikke anvendes til børn under 2 år på grund af non-kliniske problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 5.3).

Administration

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal fortyndes (se pkt. 6.6) før administration. Noxafil bør administreres via en infusionssslange med et centralt venekateter (CVK) eller et perifert anlagt centralt venekateter (PICC-line) som en langsom intravenøs (iv) infusion over ca. 90 minutter (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke administreres som bolus.

Hvis et centralt venekateter ikke er muligt, må der administreres en enkelt infusion gennem et perifert venekateter. Ved administration via et perifert venekateter skal infusionen gives over ca. 30 minutter for at nedsætte risikoen for reaktioner på infusionsstedet (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af *torsades de pointes* til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af patienter med svært nedsat nyrefunktion

Patienter med svært nedsat nyrefunktion skal monitoreres nøje for tilbagevendende svampeinfektioner på grund af variabilitet i eksponering (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazol, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazol overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazol må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazol bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
- Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Hos patienter stiger den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning 4 gange i forhold til efter administration af oral suspension. En øget effekt på QTc-intervallet kan ikke udelukkes. Der bør udvises særlig forsigtighed i tilfælde, hvor posaconazol administreres perifert, da den anbefalede infusionstid på 30 minutter kan forøge $C_{\max}$ yderligere.

Lægemeddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4-substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se SmPC for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og efavirenz

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Plasmaeksposering

Plasmakoncentrationen er generelt højere efter administration af posaconazol intravenøs koncentrat til infusionsvæske, opløsning end efter administration af posaconazol oral suspension.

Plasmakoncentrationen af posaconazol efter administration af posaconazol kan med tiden stige hos nogle patienter (se pkt. 5.2).

Tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser er blevet identificeret som en potentiel risiko ved posaconazol intravenøs koncentrat til infusionsvæske, men er ikke set i kliniske studier. Tromboflebitis er set i kliniske studier. Forsigtighed er påkrævet ved alle tegn eller symptomer på tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 462 mg (20 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 23% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 46% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse for natrium.

Noxafil 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning anses for at have et højt indhold af natrium. Der skal især tages højde for dette hos patienter, som er på en diæt med lavt saltindhold.

Cyclodextrin

Dette lægemiddel indeholder 6.680 mg cyclodextrin pr. hætteglas.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende oplysninger er udledt fra data med posaconazol oral suspension eller den tidlige tabletformulering. Alle interaktioner, som posaconazol oral suspension har med andre lægemidler, bortset fra de interaktioner, der påvirker posaconazols absorption (via gastrisk pH-værdi og motilitet), anses for også at være relevante for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, chlorithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakoncentrationerne af posaconazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ (maksimal plasmakoncentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakoncentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakoncentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakoncentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for tilbagevendende svampeinfektioner. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21 % og 23 %. Posaconazols virkning på fosamprenavir-niveauet, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Virkningen af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for, at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakoncentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af *torsades de pointes* (se pkt. 4.3).

Sekalealkaloider

Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika, inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

Rifabutin

Efter oral administration øgede posaconazol $C_{\max}$ og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende indvirkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede $C_{\max}$ og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer. Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på en stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencephalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveaulet af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

Tacrolimus

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) $C_{\max}$ og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkeltdosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam (2 mg oral enkeltdosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilken som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin) Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

Digoxin

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin, så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

Sulfonylurinstoffer

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymet i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hyperkalcæmi). Kalciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes $C_{\max}$ af venetoclax til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se SmPC for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (2,8 gange den eksponering, som blev opnået fra en 300 mg intravenøs dosis hos mennesker) eller på hunrotters fertilitet ved en dosis på op til 45 mg/kg (3,4 gange eksponeringen fra en 300 mg intravenøs dosis hos patienter). Der er ingen klinisk erfaring, som vurderer posaconazols indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er set ved anvendelse af posaconazol, skal der udvises forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsaglig fra studier med den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er vurderet hos 72 raske frivillige forsøgspersoner og 268 patienter i et studie med profylaktisk antimykotisk behandling. Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol tabletter er vurderet hos 288 patienter i et klinisk studie med behandling af invasiv aspergillose, hvoraf 161 patienter fik koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 127 patienter fik tabletformuleringen.

Posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning er udelukkende blevet undersøgt hos patienter med AML og patienter med MDS samt hos patienter efter HSCT med eller uden risiko for *graft versus host*-sygdom (GVHD). Den maksimale varighed af eksponering for koncentratet til infusionsvæske, opløsning var kortere end eksponeringen for den orale suspension. Plasmaeksponeringen fra

koncentrat til infusionsvæske, opløsning var højere end den plasmaeksponering, som blev set ved den orale suspension.

I initiale studier med raske forsøgspersoner blev administration af en enkelt dosis posaconazol indgivet over 30 minutter via et perifert venekateter associeret med en forekomst af reaktioner på infusionsstedet på 12 % (forekomst af tromboflebitis på 4 %). Flere doser af posaconazol, som blev administreret via et perifert venekateter, blev associeret med tromboflebitis (forekomst på 60 %). Derfor blev posaconazol administreret via et centralt venekateter i efterfølgende studier. Hvis et centralt venekateter ikke var muligt, kunne patienterne få en enkelt infusion over 30 minutter via et perifert venekateter. Infusionstider i perifere venekatetre, der overstiger 30 minutter, fører til en højere forekomst af reaktioner på infusionsstedet og tromboflebitis.

Sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning er vurderet hos 268 patienter i kliniske studier. Patienterne blev inkluderet i et ikke-sammenlignende farmakokinetisk sikkerhedsstudie med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning indgivet som profylaktisk antimykotisk behandling (studie 5520). 11 patienter fik en enkelt dosis på 200 mg posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 21 patienter fik en daglig dosis på 200 mg med en medianvarighed på 14 dage og 237 patienter fik en daglig dosis på 300 mg med en medianvarighed på 9 dage. Der foreligger ingen sikkerhedsdata for administration > 28 dage. Der er begrænsede sikkerhedsdata fra ældre patienter.

Den hyppigst rapporterede bivirkning (> 25 %) med start under den intravenøse fase af doseringen med posaconazol 300 mg en gang dagligt var diarré (32 %).

Den mest almindelige bivirkning (> 1 %), som førte til seponering af behandlingen med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning 300 mg en gang dagligt, var AML (1 %).

Sikkerheden af posaconazol tabletter og koncentrat til infusionsvæske, opløsning, blev også undersøgt i et kontrolleret studie med behandling af invasiv aspergillose. Den maksimale varighed af behandlingen for invasiv aspergillose var sammenlignelig med den, der blev undersøgt for den orale suspension til salvage-behandling og var længere end varigheden for tabletter eller koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til profylakse.

Sikkerheden af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Sikkerheden af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning er vurderet hos 115 pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år til profylaktisk anvendelse. Immunkompromitterede pædiatriske patienter med kendt eller formodet neutropeni blev eksponeret for posaconazol ved doser på 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6 mg/kg.

De rapporterede bivirkninger var generelt sammenlignelige med de bivirkninger, som forventes i en pædiatrisk onkologipopulation i behandling for en malign sygdom eller sammenlignelige med sikkerhedsprofilen for posaconazol hos voksne.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (>2 %) under behandlingen var forhøjet alaninaminotransferase (2,6 %), forhøjet aspartataminotransferase (3,5 %) og udslæt (2,6 %).

Bivirkningstabel

Inden for organsystemklasse er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed*

Blod og lymfesystem	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden:	hæmolytisk uræmisk syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	allergisk reaktion
Sjælden:	overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	
Sjælden:	adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi
Ikke almindelig:	hyperglykæmi, hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig	unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser
Sjælden:	psykotiske tilstande, depression
Nervesystemet	
Almindelig:	parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi
Ikke almindelig:	kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni
Sjælden:	hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne	
Ikke almindelig:	sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke
Sjælden:	dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint	
Sjælden:	føringet hørelse
Hjerte	
Ikke almindelig:	langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi
Sjælden:	<i>torsade de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	hypertension
Ikke almindelig:	hypotension, tromboflebitis, vaskulitis
Sjælden:	pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning
Sjælden:	pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener
Ikke almindelig:	pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal refluks sygdom, ødem i munden
Sjælden:	blødning i mave/tarm, ileus

Lever og galdeveje	
Almindelig:	forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT)
Ikke almindelig:	hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion
Sjælden:	nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	udslæt, pruritis
Ikke almindelig:	mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier
Sjælden:	Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt
Ikke kendt:	lysfølsomhedsreaktion [§]
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig:	rygsmerter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet blod-kreatinin
Sjælden:	renal tubulær acidose, interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	menstruationsforstyrrelser
Sjælden:	brystsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig:	pyreksi (feber), asteni, træthed
Ikke almindelig:	ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddelovertfølsomhed, rastløshed, smerter på infusionsstedet, flebitis på infusionsstedet, trombose på infusionsstedet, slimhindebetændelse
Sjælden:	tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax

* Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentratet til infusionsvæske, opløsning og enteropulver og solvens til oral suspension.

[§] Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*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* og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende *in vitro*-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-*Aspergillus* svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for posaconazol og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika bør ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk evidens for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Klinisk erfaring

Sammendrag af bridging-studiet med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Studie 5520 var et ikke-sammenlignende multicenterstudie, som blev udført for at vurdere de farmakokinetiske egenskaber, sikkerheden og tolerabiliteten af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

I studie 5520 blev der inkluderet i alt 279 forsøgspersoner, herunder 268 forsøgspersoner, som fik mindst en dosis posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Kohorte 0 blev designet til at vurdere tolerabiliteten af en enkelt dosis posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved administration via et centralt venekateter.

Populationen af forsøgspersoner i kohorte 1 og 2 omfattede forsøgspersoner med AML eller MDS, som fornyligt havde fået kemoterapi, og som havde udviklet eller forventedes at udvikle signifikant neutropeni. To forskellige doseringsgrupper blev vurderet i kohorte 1 og 2: 200 mg to gange dagligt på dag 1, efterfulgt af 200 mg en gang dagligt (kohorte 1) og 300 mg to gange dagligt på dag 1, efterfulgt af 300 mg en gang dagligt (kohorte 2).

Populationen af forsøgspersoner i kohorte 3 omfattede: 1) patienter med AML eller MDS, som fornyligt havde fået kemoterapi, og som havde udviklet eller forventedes at udvikle signifikant neutropeni, eller 2) patienter, som havde gennemført en HSCT, og som fik immunsuppressiv behandling til forebyggelse eller behandling af GVHD. Disse typer patienter blev tidligere undersøgt i et pivotalt kontrolleret studie af posaconazol oral suspension. På basis af de farmakokinetiske resultater og sikkerhedsresultaterne fra kohorte 1 og 2 fik alle forsøgspersonerne i kohorte 3 300 mg to gange dagligt på dag 1, efterfulgt af 300 mg en gang dagligt.

Den samlede population af forsøgspersoner havde en gennemsnitsalder på 51 år (interval = 18-82 år), 95 % var hvide, den største etniske gruppe var ikke af latinamerikansk oprindelse (92 %) og 55 % var mænd. Studiet behandlede 155 (65 %) forsøgspersoner med AML eller MDS og 82 (35 %) forsøgspersoner med HSCT som de primære sygdomme ved inklusion i studiet.

Serielle farmakokinetiske prøver blev udtaget på dag 1 og ved *steady-state* på dag 14 for alle forsøgspersoner i kohorte 1 og 2 og på dag 10 for en delgruppe af forsøgspersonerne i kohorte 3. Denne serielle farmakokinetiske analyse påviste, at 94 % af forsøgspersonerne, som blev behandlet med en dosis på 300 mg en gang dagligt opnåede C_{av} ved *steady-state* på mellem 500-2.500 ng/ml [C_{av} var den gennemsnitlige koncentration af posaconazol ved *steady-state*, beregnet som AUC/doseringsintervallet (24 timer)]. Denne eksponering blev valgt på basis af farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser med posaconazol oral suspension. Forsøgspersoner, som fik 300 mg en gang dagligt, opnåede en gennemsnitlig C_{av} ved *steady-state* på 1.500 ng/ml.

Sammendrag af studiet for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter, invasiv aspergillose

Posaconazols sikkerhed og virkning til behandling af patienter med invasiv aspergillose er vurderet i et dobbeltblindet kontrolleret studie (studie-69) med 575 patienter med påviste, sandsynlige eller mulige invasive svampeinfektioner i henhold til EORTC/MSG-kriterierne.

Patienterne blev behandlet med posaconazol (n=288) koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter i doser på 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1). Patienterne i komparatorgruppen blev behandlet med voriconazol (n=287) givet intravenøst i doser på 6 mg/kg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af voriconazol 4 mg/kg to gange dagligt (intravenøst), eller oralt i doser på 300 mg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg to gange dagligt. Medianvarigheden af behandlingen var 67 dage (posaconazol) og 64 dage (voriconazol).

I *intent-to-treat* (ITT)-populationen (alle forsøgspersoner, der fik mindst en dosis studiemedicin) fik 288 patienter posaconazol, og 287 patienter fik voriconazol. Populationen med fuldt analysesæt (FAS) er en delgruppe af alle forsøgspersoner i ITT-populationen, som ved uafhængig bedømmelse blev klassificeret som havende påvist eller sandsynlig invasiv aspergillose: 163 forsøgspersoner for posaconazol og 171 forsøgspersoner for voriconazol. Død af alle årsager og globalt klinisk respons i disse 2 populationer er vist i henholdsvis tabel 3 og 4.

Tabel 3. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: død af alle årsager ved dag 42 og dag 84, i ITT-populationen og FAS-populationen

Population	Posaconazol		Voriconazol		Difference* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Dødelighed i ITT ved dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Dødelighed i ITT ved dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Dødelighed i FAS ved dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	n (%)	N	n (%)	Difference* (95 % CI)
Dødelighed i FAS ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.					

Tabel 4. Studie 1: Posaconazolbehandling af invasiv aspergillose: globalt klinisk respons ved uge 6 og uge 12 i FAS-populationen

	Posaconazol		Voriconazol		
Population	N	Succes (%)	N	Succes (%)	Difference* (95 % CI)
Globalt klinisk respons i FAS efter 6 uger	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Globalt klinisk respons i FAS efter 12 uger	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Tilfredsstillende globalt klinisk respons blev defineret som overlevelse med partielt eller komplet respons Justeret behandlingsdifference på baggrund af Miettinen og Nurminens metode stratificeret ved randomiseringsfaktor (risiko for dødelighed/dårligt resultat), ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels vægtningsmetode.					

Sammendrag af bridging-studiet med enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Farmakokinetikken og sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension er blevet vurderet hos 115 pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år i et ikke-randomiseret, åbent, sekventielt multicenterstudie med dosiseskalering (studie 097). Immunkompromitterede pædiatriske forsøgspersoner med kendt eller formodet neutropeni blev eksponeret for posaconazol ved doser på 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6,0 mg/kg dagligt (to gange dagligt på dag 1). Alle 115 forsøgspersoner fik indledningsvist posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning i mindst 7 dage, og 63 forsøgspersoner blev overført til enteropulver og solvens til oral suspension. Den gennemsnitlige samlede behandlingsvarighed (posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension) for alle behandlede forsøgspersoner var 20,6 dage (se pkt. 5.2).

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

Invasiv aspergillose

I et ikke-sammenlignende studie med salvage-behandling blev posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, som var sygdomsrefraktære over for behandling med amphotericin B (inklusive liposomformuleringer) eller itraconazol eller hos patienter, der havde intolerans over for disse lægemidler. De kliniske resultater blev sammenlignet med resultater fra en ekstern kontrolgruppe udledt fra en retrospektiv gennemgang af medicinske journaler. Den eksterne kontrolgruppe bestod af 86 patienter behandlet med tilgængelig terapi (som ovennævnt) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger, som patienterne behandlet med posaconazol. De fleste tilfælde af aspergillose blev vurderet som værende refraktære over for tidligere terapi både i posaconazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrolgruppe (79 %).

Som vist i tabel 5 sås et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de patienter, som blev behandlet med posaconazol, sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Dette var imidlertid ikke et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, og derfor skal alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe vurderes med forsigtighed.

Tabel 5. Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

	Posaconazol oral suspension	Ekstern kontrolgruppe
--	-----------------------------	-----------------------

Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Virkning per art		
Alle mykotisk bekræftet <i>Aspergillus</i> -arter 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-arter

11 ud af 24 patienter med påvist eller sandsynlig fusariose blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på 124 dage. Blandt 18 patienter, som ikke tålte eller havde infektioner, der var refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev 7 patienter klassificeret som havende respons (responders).

Chromoblastomykose/mycetoma

9 ud af 11 patienter blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. 5 af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af *Fonsecaea pedrosoi* og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af *Madurella*-arter.

Coccidioidomykose

11 ud af 16 patienter blev tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved behandlingsstart (*baseline*)) med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFI'er) (studie 316 og 1899)

To randomiserede, kontrollerede forebyggelsesstudier blev udført blandt patienter med høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazolkapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med *graft versus host*-sygdom (GVHD), der havde gennemgået allogene HSCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI i *on-treatment* perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut GVHD af grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoxisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel i *on-treatment* perioden. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 100 dage efter randomisering. Nydiagnosticeret AML var den hyppigste underliggende sygdom (435/602, [72 %]). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge de profylaktiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 6 og 7 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus*-infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med patienter i kontrolgruppen.

³ Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

Tabel 6. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a	P-værdi
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

Tabel 7. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig Aspergillosis		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

I studie 1899 blev der observeret et signifikant fald i død af alle årsager (all-cause mortality) til fordel for posaconazol [POS 49/304 (16 %) *versus* FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Baseret på Kaplan-Meier-estimer var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelseshed blev påvist, da analysen betragtede død af alle årsager ($P=0,0354$) såvel som dødsfald med relation til IFI ($P=0,0209$).

I studie 316 var den overordnede dødelighed tilsvarende (POS, 25 %; FLU, 28 %); andelen af dødsfald med relation til IFI var derimod signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; $P=0,0413$).

Pædiatrisk population

Der foreligger kun begrænset erfaring med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning til børn.

Tre patienter i alderen 14-17 år blev behandlet med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter 300 mg/dag (to gange dagligt på dag 1 og derefter 1 gang dagligt) i studiet med behandling af invasiv aspergillose.

Posaconazols sikkerhed og virkning (Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension; Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Brug af posaconazol i disse aldersgrupper understøttes af evidens fra tilstrækkelige og velkontrollerede studier af posaconazol hos voksne samt farmakokinetiske data og sikkerhedsdata fra

pædiatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret i pædiatriske studier i forbindelse med brugen af posaconazol hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Noxafil's sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18 til 85 år blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige ekg'er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til *baseline*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev observeret en sammenhæng mellem den samlede lægemiddeleksponering divideret med MIC (AUC/MIC) og det kliniske resultat. Det kritiske forhold for forsøgspersoner med *Aspergillus*-infektioner var ~200. Det er især vigtigt at forsøge at sikre, at de maksimale plasmaniveauer opnås hos patienter, der er inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om anbefalede dosisregimener).

Fordeling

Efter administration af 300 mg posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning over 90 minutter var den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration ved afslutningen af infusionen 3.280 ng/ml (74 % CV (varianskoefficient)). Posaconazol udviser dosisproportional farmakokinetik efter administration af enkeltdosis og flergangsdosering i det terapeutiske dosisinterval (200-300 mg). Posaconazol har en fordelingsvolumen på 261 l, hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling.

Posaconazol har en høj proteinbinding (> 98 %) hovedsagelig til serumalbumin.

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter. Af de cirkulerende metabolitter er hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450-medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis af posaconazol oral suspension.

Elimination

Efter administration af 300 mg posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning elimineres posaconazol langsomt med en gennemsnitlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 27 timer og en gennemsnitlig udskillelse på 7,3 l/time. Efter administration af ^{14}C -posaconazol som oral suspension blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). Plasmakonzentrationer ved *steady-state* opnås på dag 6 ved en dosis på 300 mg (en gang dagligt efter en initialdosis på to gange dagligt på dag 1).

Efter administration af enkeltdosis posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, steg posaconazols plasmakonzentration mere end dosisproportionalt i dosisintervallet 50-200 mg; til sammenligning sås dosisafhængige stigninger i dosisintervallet 200-300 mg.

Farmakokinetik i særlige populationer

På baggrund af en farmakokinetisk populationsmodel, der vurderer posaconazols farmakokinetik, blev *steady-state* beregnet hos patienter, der fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt efter to gange dagligt på dag 1 til behandling af invasiv aspergillose og profylakse af invasive svampeinfektioner.

Tabel 8. Populationsberegnet median (10. percentil, 90. percentil) for *steady-state* af posaconazol plasmakonzentration hos patienter efter administration af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller tabletter 300 mg en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1)

Regime	Population	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablet (under faste)	Profylakse	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Behandling af invasiv aspergillose	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Profylakse	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Behandling af invasiv aspergillose	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Den farmakokinetiske populationsanalyse for posaconazol hos patienter tyder på, at race, køn, nedsat nyrefunktion og sygdom (profylakse eller behandling) ikke har klinisk betydningsfuld indvirkning på posaconazols farmakokinetik.

Børn (< 18 år)

Der foreligger kun begrænset (n=3) erfaring med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning til børn i studiet med behandling af invasiv aspergillose (se pkt. 4.2 og 5.3).

De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre efter administration af gentagne doser af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension hos neutropeniske pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år er vist i tabel 9. Patienterne blev inkluderet i 2 aldersgrupper og fik posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension ved en dosis på 6 mg/kg (højst 300 mg) en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1) (se pkt. 5.1).

Tabel 9. Oversigt over geometriske gennemsnitlige farmakokinetiske parametre ved *steady-state* (% geometrisk variationskoefficient) efter gentagne doser af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension ved en dosis på 6 mg/kg hos pædiatriske patienter med neutropeni eller formodet neutropeni

Aldersgruppe	Dosis-type	N	AUC _{0-24 timer} (ng·t/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (timer)	CL/F‡ (l/timer)
2 til <7 år	IV	17	31.100 (48,9)	1.300 (48,9)	3.060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1.510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
7 til 17 år	IV	24	44.200 (41,5)	1.840 (41,5)	3.340 (39,4)	1.160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25.000 (184,3)	1.040 (184,3)	1.370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

IV = posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning; PFS = posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension; AUC_{0-24 timer} = arealet under kurven for plasmakonzentration som funktion af tiden fra tiden nul til 24 timer; C_{max} = maksimal observeret koncentration; C_{min} = mindste observerede plasmakonzentration; T_{max} = tiden for maksimal observeret koncentration; CL/F = tilsyneladende total clearance fra kroppen
 * C_{av} = tidsgennemsnitlige koncentrationer (dvs. AUC_{0-24 timer}/24 timer)
 † Median (minimum-maksimum)

Aldersgruppe	Dosis-type	N	AUC _{0-24 timer} (ng·t/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} [†] (timer)	CL/F [‡] (l/timer)
[‡] Clearance (CL for IV og CL/F for PFS)								

På basis af en farmakokinetisk populationsmodel, der vurderer posaconazols farmakokinetik og forudsiger eksponering hos pædiatriske patienter, opnås eksponeringsmålet for den gennemsnitlige koncentration (C_{av}) af posaconazol ved *steady-state* på ca. 1.200 ng/ml og C_{av} ≥ 500 ng/ml hos ca. 90 % af patienterne med den anbefalede dosis af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension. Simuleringer, der bruger den farmakokinetiske populationsmodel, forudsiger en C_{av} ≥ 500 ng/ml hos 90 % af de pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg, efter administration af en voksendosis af posaconazol gastroresistente tabletter (300 mg to gange dagligt på dag 1 og 300 mg en gang dagligt startende på dag 2).

Den farmakokinetiske populationsanalyse af posaconazol hos pædiatriske patienter tyder på, at alder, køn, nedsat nyrefunktion og etnicitet ikke har en klinisk betydningsfuld indvirkning på posaconazols farmakokinetik.

Køn

Farmakokinetikken for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden hos de ældre patienter og de yngre patienter.

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er aldersrelateret. Posaconazol C_{av} er generelt sammenlignelig mellem unge og ældre patienter (≥ 65 år); C_{av} stiger dog med 11 % hos meget gamle patienter (≥ 80 år). Det anbefales derfor at monitorere meget gamle patienter (≥ 80 år) nøje for bivirkninger.

Farmakokinetikken for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er sammenlignelig hos unge og ældre forsøgspersoner (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskelle på baggrund af alder anses ikke for klinisk relevant, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Race

Der foreligger ikke tilstrækkelige data blandt forskellige racer med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Der var en svag reduktion (16 %) i AUC og C_{max} for posaconazol oral suspension hos negroide i forhold til kaukasiske personer. Sikkerhedsprofilen for posaconazol var imidlertid den samme hos negroide og kaukasiske personer.

Vægt

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at *clearance* af posaconazol er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder C_{av} med 25 % og hos patienter < 50 kg stiger C_{av} med 19 %.

Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion (n=18 Cl_{cr}

≥ 20 ml/min/1,73 m²); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC for posaconazol meget variabel [> 96 % CV (varianskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [< 40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Patienter med svært nedsat nyrefunktion skal monitoreres nøje for tilbagevendende svampeinfektioner på grund af variabilitet i eksponering (se pkt. 4.2).

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var det gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede stigning på 60 % i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gælder for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Der er dog ikke udført et særligt studie med posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsstudier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2-årigt studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved maksimale plasmakoncentrationer, der var 8,9 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker efter administration af en 300 mg intravenøs infusion. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 2,2 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mm-Hg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 2,2 gange og 8,9 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

En ikke dosisrelateret forekomst af blodprop i lungen (lungeemboli) blev konstateret i 1 måneders studiet med gentagne doser til aber. Den kliniske signifikans af dette fund er ukendt.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol

skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

I et ikke-klinisk studie med intravenøs administration af posaconazol til meget unge hunde (fik dosis fra 2-8 ugers alderen) blev der observeret en stigning i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler hos de behandlede dyr sammenlignet med sideløbende kontroldyr. Der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler mellem kontroldyrene og de behandlede dyr efter den efterfølgende behandlingsfrie periode på 5 måneder. Der var ingen neurologiske, adfærdsmæssige eller udviklingsmæssige anormaliteter hos hundene i forbindelse med dette fund, og der blev ikke konstateret tilsvarende hjernefund med administration af oral dosis af posaconazol til unghunde (4 dage til 9 måneders alderen) og heller ikke med intravenøs administration af posaconazol til unghunde (i alderen 10 uger til 23 uger). Den kliniske signifikans af dette fund er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sulfobutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD)
Dinatriumedetat
Saltsyre [til pH-justering]
Natriumhydroxid [til pH-justering]
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Noxafil må ikke fortyndes med:

Ringer-lactat-infusionsvæske
5 % glucose med Ringer-lactat-infusionsvæske
4,2 % natriumhydrogencarbonat

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter opblanding skal produktet anvendes straks set ud fra et mikrobiologisk synspunkt. Hvis det ikke anvendes straks, kan opløsningen opbevares i op til 24 timer i køleskab ved 2-8 °C. Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C).

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas lukket med en brombutyl-gummiprop og en aluminiumshætte indeholdende 16,7 ml koncentrat.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende administration af Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Lad det afkølede hætteglas med Noxafil opnå stuetemperatur.
- Overfør aseptisk 16,7 ml posaconazol til en intravenøs pose (eller flaske) indeholdende en kompatibel infusionsvæske (se nedenfor for en liste over infusionsvæsker) i et volumen, der ligger i intervallet 150 ml til 283 ml, afhængigt af den slutkoncentration, der skal opnås (mindst 1 mg/ml og ikke højere end 2 mg/ml).
- Administrer Noxafil via en infusionslange med et centralt venekateter (CVK) eller et perifert anlagt centralt venekateter (PICC-line) som en langsom intravenøs infusion over ca. 90 minutter. Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke administreres som bolus.
- Hvis der ikke er lagt et centralt venekateter, kan der administreres en enkelt infusion gennem et perifert venekateter med et volumen til at opnå en fortynding på cirka 2 mg/ml. Ved administration via et perifert venekateter skal infusionen administreres over ca. 30 minutter.
Bemærk: I kliniske studier resulterede flere perifere infusioner indgivet gennem den samme vene i reaktioner på infusionsstedet (se pkt. 4.8).
- Noxafil er til engangsbrug.

Følgende lægemidler må indgives samtidig gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler) som Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydrochlorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Norepinephrinbitartrat
Kaliumchlorid
Vancomycinhydrochlorid

Alle produkter, som ikke er anført i tabellen ovenfor, må ikke administreres sammen med Noxafil gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler).

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal inspiceres visuelt for partikler før administration. Noxafil-opløsningens farve kan variere fra farveløs til lysegul. Farvevariationer inden for denne skala påvirker ikke produktets kvalitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor:

5 % glucose i vand
0,9 % natriumchlorid
0,45 % natriumchlorid
5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid
5 % glucose og 0,9 % natriumchlorid
5 % glucose og 20 mEq KCl

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/004 1 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse: 25. oktober 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver foliepose indeholder 300 mg posaconazol. Efter rekonstitution har den gastroresistente orale suspension en koncentration på ca. 30 mg pr. ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,28 mg/ml methylparahydroxybenzoat (E218) og 0,04 mg/ml propylparahydroxybenzoat.

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol (E420) pr. ml.

Dette lægemiddel indeholder 7 mg propylenglycol (E1520) pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Enteropulver og solvens til oral suspension.

Råhvidt til gult pulver.

Solvensen er en uklar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos pædiatriske patienter fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende pædiatriske patienter fra 2 år:

- Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår høj-dosis immunsuppressiv behandling for *graft versus host*-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Se produktresuméet for Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og gastroresistente tabletter for oplysninger om brug ved primær behandling af invasiv aspergillose.

Se produktresuméet for Noxafil oral suspension for oplysninger om brug til oropharyngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administration

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension og Noxafil oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelige

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er kun indiceret til den pædiatriske population (< 18 år). En anden formulering (Noxafil oral suspension) er tilgængelig til voksne patienter ≥ 18 år.

Enteropulver og solvens til oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelig med den orale suspension på grund af forskelle i doseringen for hver formulering. Følg derfor de specifikke doseringsanbefalinger for hver formulering.

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling af høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

Dosering

Noxafil findes også som 40 mg/ml oral suspension, 100 mg gastroresistent tablet; 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Dosering til pædiatriske patienter fra 2 år til under 18 år vist i tabel 1.

Den maksimale dosisvolumen, der kan administreres med en 10 ml doseringssprøjte, er 8 ml ved hjælp af en markedsført foliepose med Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension, hvilket svarer til en maksimal dosis på 240 mg (dvs. den anbefalede dosis for patienter, der vejer 40 kg). Til pædiatriske patienter, der vejer > 40 kg, anbefales det at anvende posaconazol tabletter, hvis patienten kan sluge tabletterne hele. Se produktresuméet for tabletten for yderligere oplysninger om dosering.

Tabel 1. Anbefalet dosis til pædiatriske patienter (i alderen 2 år til under 18 år) og som vejer 10 til 40 kg

Vægt (kg)Dosis (volumen)	
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

På dag 1 skal den anbefalede dosis administreres 2 gange.

Efter dag 1 skal den anbefalede dosis administreres en gang dagligt.

Varighed af behandling

For patienter med refraktære invasive svampeinfektioner (IFI) eller patienter med IFI, som er intolerante over for førstevalgsbehandling, afhænger behandlingens varighed af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.

For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom bør forebyggelse af invasive svampeinfektioner med Noxafil påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage, efter at neutrofiltallet stiger til over 500 celler pr. mm³. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Posaconazols farmakokinetik formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

Pædiatrisk population

Posaconazols sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data.

Administration

Til oral anvendelse.

Dosis skal administreres oralt inden for 30 minutter efter blanding.

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension skal administreres med de medfølgende sprøjter med indhak i spidsen.

For nærmere oplysninger om klargøring og administration af enteropulver og solvens til oral suspension, se pkt. 6.6 og Brugsvejledningen.

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af *torsades de pointes* til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. lette til moderate forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazol, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboriemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazol overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazol må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazol bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
- Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Lægemiddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4-substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se SmPC for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon) og efavirenz

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Plasmaeksponering

Plasmakoncentrationen af posaconazol er generelt højere efter administration af posaconazol tabletter end efter posaconazol oral suspension. Plasmakoncentrationen af posaconazol kan med tiden stige hos nogle patienter, der får posaconazol tabletter (se pkt. 5.2).

Gastrointestinal dysfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for patienter med alvorlig gastrointestinal dysfunktion (såsom alvorlig diarré). Patienter, der har alvorlig diarré eller kaster op, bør følges nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat. Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol (E420) pr. ml.

Ved lægemidler til oral brug kan sorbitol påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 7 mg propylenglycol (E1520) pr. ml.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, chlorithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakonzentrationerne af posaconazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ (maksimal plasmakonzentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakonzentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakonzentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakonzentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for

tilbagevendende svampeinfektioner. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21 % og 23 %. Posaconazols indvirkning på niveauet af fosamprenavir, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte $C_{\max}$ og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere

Ingen klinisk relevant virkning blev observeret, da posaconazol tabletter blev anvendt sammen med syreneutraliserende midler, H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere. Dosisjusteringer af posaconazol tabletter er ikke nødvendige, når posaconazol tabletter anvendes sammen med syreneutraliserende midler, H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere.

Virkningen af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for, at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakoncentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført med raske frivillige forsøgspersoner, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at variere mellem patienter som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Virkningen af samtidig administration af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4-substrat kan også variere hos den enkelte patient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af *torsades de pointes* (se pkt. 4.3).

Sekalealkaloider

Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika,

inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

Rifabutin

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende indvirkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede $C_{\max}$ og AUC for sirolimus (2 mg enkeltdosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer. Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på en stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencefalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveaue af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

Tacrolimus

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering

for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) C_{max} og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkeltdosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam C_{max} og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede C_{max} og AUC for oralt midazolam (2 mg oral enkeltdosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilken som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

Digoxin

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin, så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

Sulfonylurinstoffer

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymen i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hyperkalcæmi). Kalciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes C_{max} af venetoclax til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se SmPC for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data på anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrottens fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (3,4 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakoncentrationer ved *steady-state* hos patienter) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,6 gange 300 mg tabletten baseret på plasmakoncentrationer ved *steady-state* hos patienter). Der er ingen klinisk erfaring, som vurderer posaconazols indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er indberettet ved anvendelse af posaconazol, skal der udvises forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata stammer hovedsaglig fra studier med den orale suspension.

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Sikkerheden af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Sikkerheden af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning er vurderet hos 115 pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år til profylaktisk anvendelse.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen var forhøjet alaninaminotransferase (2,6 %), forhøjet aspartataminotransferase (3,5 %) og udslæt (2,6 %).

Bivirkningstabel

Inden for organsystemklasse er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed*

Blod og lymfesystem	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden:	hæmolytisk uræmisk syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	allergisk reaktion
Sjælden:	overfølsomhedsreaktion

Det endokrine system Sjælden:	adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring Almindelig: Ikke almindelig:	elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi hyperglykæmi, hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig Sjælden:	unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser psykotiske tilstande, depression
Nervesystemet Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne Ikke almindelig: Sjælden:	sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint Sjælden:	forringet hørelse
Hjerte Ikke almindelig: Sjælden:	langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi <i>torsade de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig: Sjælden:	hypertension hypotension, vaskulitis pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig: Sjælden:	hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	kvalme opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal reflukssygdom, ødem i munden blødning i mave/tarm, ileus
Lever og galdeveje Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT) hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	udslæt, pruritis mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt lysfølsomhedsreaktion [§]

Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig:	rygsmarter, nakkesmarter, muskuloskeletale smarter, ekstremitetssmarter
Nyrer og urinveje Ikke almindelig: Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet blod-kreatinin renal tubulær acidose, interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig: Sjælden:	menstruationsforstyrrelser brystsmarter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	pyreksi (feber), asteni, træthed ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddeloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser Ikke almindelig:	ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax

* Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentratet til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension.

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazolderivater, ATC-kode: J02AC04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*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* og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende *in vitro*-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-*Aspergillus* svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for posaconazol og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika bør ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk evidens for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Klinisk erfaring

Sammendrag af bridging-studiet med enteropulver og solvens til oral suspension og koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Farmakokinetikken og sikkerheden af posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension er blevet vurderet hos 115 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 år til under 18 år i et ikke-randomiseret, åbent, sekventielt multicenterstudie med dosiseskalering (studie 097). Immunkompromitterede pædiatriske forsøgspersoner med kendt eller formodet neutropeni blev eksponeret for posaconazol ved doser på 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6,0 mg/kg dagligt (to gange dagligt på dag 1). Alle 115 forsøgspersoner fik indledningsvist posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning i mindst 7 dage, og 63 forsøgspersoner blev overført til enteropulver og solvens til oral suspension. Den gennemsnitlige samlede behandlingsvarighed (posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension) for alle behandlede forsøgspersoner var 20,6 dage (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Posaconazols sikkerhed og virkning er klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Brug af posaconazol i disse aldersgrupper understøttes af evidens fra tilstrækkelige og velkontrollerede studier af posaconazol hos voksne samt farmakokinetiske data og sikkerhedsdata fra pædiatriske studier og af farmakokinetiske populationsmodeller (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret i pædiatriske studier i forbindelse med brugen af posaconazol hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Noxafils sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen kliniske data.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18 til 85 år blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med fedtrige måltider) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige ekg'er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til *baseline*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af enteropulver og solvens til oral suspension er ca. 83 %. Administration af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension efter et måltid med højt fedtindhold til voksne havde ingen signifikant indvirkning på AUC og medførte et moderat (23 % til 41 %) fald i C_{max} . På basis af en farmakokinetisk populationsmodel blev der ikke identificeret en signifikant indvirkning efter et måltid på biotilgængeligheden af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Derfor kan enteropulver og solvens til oral suspension administreres uden hensyn til fødeindtagelse.

Samtidig administration af posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og lægemidler, der påvirker gastrisk pH eller gastrisk motilitet, forventes ikke at udvise signifikant indvirkning på posaconazols farmakokinetiske eksponering baseret på ligheden med de gastroresistente tabletter.

Der blev udført et *in vitro*-opløsningsstudie for at vurdere alkohols indvirkning (5, 10, 20 og 40 %) på opløsningen af Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension. Det blev konstateret, at posaconazol blev frigivet hurtigere fra Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension ved tilstedeværelse af alkohol *in vitro*, hvilket kan påvirke dets depotegenskaber.

Fordeling

Posaconazol har et centralt fordelingsvolumen på 112 l (5,2 % RSE) baseret på farmakokinetiske populationsmodeller hos pædiatriske forsøgspersoner, der får IV- eller PFS-formuleringerne. Posaconazol har en høj proteinbinding (> 98 %) hovedsagelig til serumalbumin.

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter, og det er ikke sandsynligt, at koncentrationen vil blive påvirket af CYP450-enzymhæmmere. Af de cirkulerende metabolitter er hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450-medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis.

Elimination

Posaconazol elimineres langsomt med en gennemsnitlig udskillelse på 4,7 l/time (3,9 % RSE) og en tilsvarende halveringstid ($t_{1/2}$) på 24 timer baseret på farmakokinetiske populationsmodeller hos pædiatriske forsøgspersoner, der får IV eller PFS. Efter administration af ^{14}C -posaconazol blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). Plasmakoncentrationer ved *steady-state* opnås på dag 7 efter dosering en gang dagligt (to gange dagligt på dag 1) hos pædiatriske forsøgspersoner, der får PFS.

Farmakokinetik i særlige populationer

Børn (< 18 år)

På basis af en farmakokinetisk populationsmodel, der vurderer posaconazols farmakokinetik og forudsiger eksponering hos pædiatriske patienter, opnås eksponeringsmålet for den gennemsnitlige koncentration (C_{av}) af posaconazol ved *steady-state* på ca. 1.200 ng/ml og $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos ca. 90 % af patienterne med den anbefalede dosis af posaconazol koncentrat til infusionsvæske,

opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension. Simuleringer, der bruger den farmakokinetiske populationsmodel, forudsiger en $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos 90 % af de pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg, efter administration af en voksendosis af posaconazol gastroresistente tabletter (300 mg to gange dagligt på dag 1 og 300 mg en gang dagligt startende på dag 2).

Den farmakokinetiske populationsanalyse af posaconazol hos pædiatriske patienter tyder på, at alder, køn, nedsat nyrefunktion og etnicitet ikke har en klinisk betydningsfuld indvirkning på posaconazols farmakokinetik.

Dosisjustering anbefales ikke i tilfælde af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsstudier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2-årigt studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

I et ikke-klinisk studie med intravenøs administration af posaconazol til meget unge hunde (fik dosis fra 2-8 ugers alderen) blev der observeret en stigning i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler hos de behandlede dyr sammenlignet med sideløbende kontroldyr. Der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af forstørrelse af hjerneventrikler mellem kontroldyrene og de behandlede dyr efter den efterfølgende behandlingsfrie periode på 5 måneder. Der var ingen neurologiske, adfærdsmæssige eller udviklingsmæssige anormaliteter hos hundene i forbindelse med dette fund, og der blev ikke konstateret tilsvarende hjernefund med administration af oral dosis af posaconazol til unghunde (4 dage til 9 måneders alderen) og heller ikke med intravenøs administration af posaconazol til unghunde (i alderen 10 uger til 23 uger). Den kliniske signifikans af dette fund er ukendt.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved maksimale plasmakoncentrationer, der var 8,5 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 2,1 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mmHg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 2,1 gange og 8,5 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Hypromelloseacetatsuccinat

Solvens

Renset vand

Glycerol (E422)

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Citronsyre, vandfri (E330)

Xanthangummi (E415)

Natriumcitrat (E331)

Natriumsaccharin (E954)

Mikrokrystallinsk cellulose

Carmellosenatrium

Carrageenan kalciumsulfat trinatriumphosphat (E407)

Sorbitol opløsning (E420)

Kaliumsorbit (E202)

Sød bær/citrusmag indeholdende propylenglycol (E1520), vand, naturligt og kunstigt smagsstof

Antiskummiddel (*antifoam AF emulsion*) indeholdende polyethylenglycol (E1521),

octamethylcyclotetrasiloxan, decamethylcyclopentasiloxan og poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alfa.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter rekonstitution: 30 minutter.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension leveres som:

Pakning 1: Sættet indeholder 8 børnesikrede folieposer til engangsbrug (PET/aluminium/LLDPE), to 3 ml (grønne) sprøjter med indhak i spidsen, to 10 ml (blå) sprøjter med indhak i spidsen, to blandedåse, en 473 ml flaske med solvens (HDPE) med polypropylenlåg (PP) med folieforsigling, og en flaskeadapter til flasken med solvens.

Pakning 2: En æske med seks 3 ml (grønne) og seks 10 ml (blå) sprøjter med indhak i spidsen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fuldstændige oplysninger om klargøring og administration af enteropulver og solvens til oral suspension findes i hæftet med brugsvejledningen, der er vedlagt i sættet. Forældre og/eller omsorgspersoner skal anmodes om at læse hæftet med brugsvejledningen før klargøring og administration af Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension.

Hver foliepose til engangsbrug indeholder 300 mg posaconazol, som opløses i 9 ml solvens, så det i alt giver 10 ml suspension med en slutkoncentration på ca. 30 mg pr. ml.

Bemærk: Anvend KUN den solvens, der medfølger i sættet, til klargøring af Noxafil.

Bemærk: Anvend KUN de medfølgende sprøjter med indhak i spidsen til klargøring og administration for at sikre afgivelse af den korrekte dosis. Udformningen af sprøjten med indhak i spidsen forhindrer aggregering af suspensionen under klargøring og administration.

Den medfølgende sprøjte med indhak i spidsen skal bruges til at administrere Noxafil med den enterale ernæringssonde. Størrelsen af den enterale ernæringssonde skal vælges på baggrund af patientkarakteristika. Brug en passende enteral ernæringssonde på baggrund af sondemateriale i henhold til nedenstående tabel.

Type	Sondemateriale	Sondestørrelse
Gastrisk sonde	Polyurethan	16 Fr eller større
	Silicone	14 Fr eller større
Nasogastrisk sonde	PVC*	12 Fr eller større
	Polyurethan	12 Fr eller større

*PVC – polyvinylchloride

Sonden skal gennemskylles igen med mindst 10 ml vand for at sikre, at Noxafil er indgivet og for at tømme sonden.

Efter administration af det påkrævede volumen må den overskydende suspension i blandebeholderen ikke genbruges og skal bortskaffes.

Dosis skal administreres oralt inden for 30 minutter efter blanding.

Ikke anvendt lægemiddel, solvens samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005

Dato for seneste fornyelse: 25. oktober 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgien

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 40 mg/ml oral suspension
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også flydende glucose, natriumbenzoat (E211), benzylalkohol, propylenglycol (E1520).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 flaske med 105 ml oral suspension.
Måleske

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes godt før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Noxafil oral suspension og tabletter er IKKE indbyrdes ombyttelige.

8. UDLØBSDATO

EXP

Eventuelt resterende lægemiddel skal kasseres 4 uger efter åbning af flasken. Dato for åbning: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

noxafil oral suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 40 mg/ml oral suspension
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml suspension indeholder 40 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også flydende glucose, natriumbenzoat (E211), benzylalkohol, propylenglycol (E1520).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

105 ml
oral suspension

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**Omrystes godt før brug.**

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Kasseres efter 4 uger.
Dato for åbning: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver gastroresistent tablet indeholder 100 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

24 gastroresistente tabletter
96 gastroresistente tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Noxafil oral suspension og tabletter er IKKE indbyrdes ombyttelige.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

noxafil tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter
posaconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 300 mg posaconazol.
Hver ml indeholder 18 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Sulfbutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Hætteglas til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/004 1 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Noxafil 300 mg sterilt koncentrat
posaconazol
Intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Se indlægssedlen

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver foliepose indeholder 300 mg posaconazol. Efter rekonstitution har den gastroresistente orale suspension en koncentration på ca. 30 mg pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Det rekonstituerede lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218), propylparahydroxybenzoat, propylenglycol (E1520) og sorbitol opløsning (E 420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enteropulver og solvens til oral suspension

Denne pakning indeholder (pakning 1): 8 folieposer, to 3 ml og to 10 ml sprøjter med indhak i spidsen, to blandebeholdere, en flaske med solvens og en flaskeadapter; og en pakning (pakning 2) med: yderligere seks 3 ml og seks 10 ml sprøjter med indhak i spidsen.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er IKKE indbyrdes ombyttelig med Noxafil oral suspension.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Efter rekonstitution: den gastroresistente orale suspension skal anvendes inden for 30 minutter.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

noxafil 300 mg pulver til oral suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDERKARTON – Pakning 1 (af 2) (UDEN BLUE BOX)
NOXAFIL 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension
posaconazol

Pakning 1 (af 2)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver foliepose indeholder 300 mg posaconazol. Efter rekonstitution har den gastroresistente orale suspension en koncentration på ca. 30 mg pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Det rekonstituerede lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat, propylenglycol (E1520) og sorbitol opløsning (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enteropulver og solvens til oral suspension

Denne pakning indeholder: 8 folieposer, to 3 ml og to 10 ml sprøjter med indhak i spidsen, to blandebejgre, en flaske med solvens og en flaskeadapter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen og hæftet med brugsvejledning inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension er **IKKE** indbyrdes ombyttelig med Noxafil oral suspension.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Efter rekonstitution: den gastroresistente orale suspension skal anvendes inden for 30 minutter.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

noxafil 300 mg pulver til oral suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FOLIEPOSE til NOXAFIL 300 mg enteropulver til oral suspension****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Noxafil 300 mg enteropulver til oral suspension
posaconazol

oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen og hæftet med brugsvejledning inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MSD

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET til flaske med SOLVENS, der skal anvendes sammen med Noxafil 300 mg enteropulver til oral suspension

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til Noxafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat, propylenglycol (E1520) og sorbitol opløsning (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

473 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes godt før brug.

Læs indlægssedlen og hæftet med brugsvejledning inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
INDERKARTON – (UDEN BLUE BOX) Pakning 2 (af 2) – EKSTRA SPRØJTER, der skal
anvendes sammen med Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Må kun anvendes sammen med sættet med **Noxafil 300 mg** enteropulver og solvens til oral suspension

Pakning 2 (af 2)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Denne karton indeholder seks 3 ml og seks 10 ml sprøjter med indhak i spidsen, pakket enkeltvis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Læs hæftet med brugsvejledning, der medfølger i sættet med Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ikke relevant

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Noxafil 40 mg/ml oral suspension posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Noxafil
3. Sådan skal du tage Noxafil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Noxafil indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Noxafil kan anvendes hos voksne til behandling af følgende svampeinfektioner, når andre svampemidler ikke har virket, eller du var nødt til at stoppe med at tage dem:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et af svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe som medfører en tilstand, der kaldes ”chromoblastomykose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner i munden eller svælget (kendt som trøske) forårsaget af svampe kaldet *Candida*, som ikke er behandlet tidligere.

Dette lægemiddel kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne, som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myleoid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)

- patienter, som får ”højdosis-immunundertrykkende behandling” efter ”stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Noxafil

Tag ikke Noxafil

- hvis du er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder ”sekalealkaloide” (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et ”statin” (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetoclaxdosis langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Noxafil.

Læs ”Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil” nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Noxafil.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis du:

- har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itaconazol eller voriconazol.
- har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.
- udvikler alvorlig diarré eller kaster op, da disse forhold kan begrænse virkningen af dette lægemiddel.
- har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- har en svaghed i hjertemusklen eller hjertesvigt.
- har meget langsomme hjerteslag.
- har hjerterytmeforstyrrelser.
- har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i dit blod.
- tager vincristin, vinblastin og andre ”vinkaalkaloide” (medicin til behandling af kræft).
- tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Du bør undgå eksponering for sollys, mens du er i behandling. Det er vigtigt at tildække hud, der er udsat for sollys med beskyttende tøj og bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da din hud kan blive mere følsom over for solens UV-stråler.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Tal straks med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får alvorlig diarré eller kaster op, mens du tager Noxafil, da dette kan medføre, at det ikke virker ordentligt. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Børn

Noxafil oral suspension må ikke anvendes til børn og unge (17 år eller yngre).

Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Tag ikke Noxafil, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin som indeholder "sekalealkaloider" såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tæer, og dette kan beskadige dem.
- et "statin" såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du tager Noxafil. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med Noxafil. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Noxafil ved at øge mængden af Noxafil i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Noxafil ved at nedsætte mængden af Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon (anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald).
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- flucloxacillin (antibiotikum mod bakterielle infektioner).
- lægemidler, der anvendes til at nedsætte mavesyre, herunder cimetidin og ranitidin eller omeprazol og lignende lægemidler, kaldet protonpump hæmmere.

Noxafil kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre "benzodiazepiner" (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre "calciumblokkere" (anvendes til behandling af højt blodtryk)

- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)
- glipizid eller andre "sulfonylurinstoffer" (anvendes til behandling af højt blodsukker)
- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (anvendes til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Brug af Noxafil sammen med mad og drikke

For at forbedre absorptionen af posaconazol skal det så vidt muligt tages sammen med eller umiddelbart efter et måltid eller et ernæringstilskud (se punkt 3 "Sådan skal du tage Noxafil"). Der er ingen information om alkohols effekt på posaconazol.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Noxafil under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Noxafil. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Noxafil.

Undlad at amme, mens du tager Noxafil. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvnig eller få sløret syn, mens du tager Noxafil, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Noxafil indeholder glucose

Noxafil indeholder cirka 1,75 g glucose pr. 5 ml suspension. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Noxafil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Noxafil indeholder natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Noxafil indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder op til 1,25 mg benzylalkohol pr. 5 ml suspension. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Noxafil indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder op til 24,75 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

3. Sådan skal du tage Noxafil

Du må ikke skifte mellem Noxafil oral suspension og Noxafil tabletter eller Noxafil gastroresistent pulver og solvens til oral suspension uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet, da dette kan medføre manglende virkning eller øge risikoen for bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil følge virkningen og din tilstand for at bestemme, hvor længe Noxafil skal tages, og om det er nødvendigt at ændre din daglige dosis.

Tabellen nedenfor viser den anbefalede dosis og behandlingsvarighed, som afhænger af den type infektion, du har og kan blive justeret af din læge, så den passer til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Posaconazol skal så vidt muligt tages med eller lige efter et måltid eller en ernæringsdrik.

Indikation	Anbefalet dosis og behandlingsvarighed
Behandling af refraktære svampeinfektioner (<i>invasiv aspergillosis, Fusariosis, Chromoblastomycosis/Mycetoma, Coccidioidomycosis</i>)	Den anbefalede dosis er 200 mg (5 ml måleske) fire gange dagligt. Alternativt, hvis din læge har anbefalet det, kan du tage 400 mg (to 5 ml måleskeer) to gange dagligt, forudsat at du er i stand til at tage begge doser sammen med eller lige efter et måltid eller en ernæringsdrik.
Førstegangsbehandling af trøske	Tag 200 mg (5 ml måleske) en gang den første behandlingsdag. Efter den første behandlingsdag skal du tage 100 mg (2,5 ml måleske) en gang dagligt.
Forhindring af alvorlige svampeinfektioner	Tag 200 mg (5 ml måleske) tre gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Noxafil

Hvis du er bekymret for, at du kan have taget for meget, kontakt straks din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Noxafil

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du husker det og fortsæt som før.
- Hvis det imidlertid næsten er tid for din næste dosis, så tag din dosis til tiden.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzymmer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)

- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytmeproblemer
- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), hjertebanken (palpitationer), hurtigt eller langsom puls, højt eller lavt blodtryk
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke brystmerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat følefornemmelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter og smerter i arme eller ben
- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvis ude af stand til at tale
- hævelse i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse

- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt af især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytmeproblemer med pludselig død
- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejrtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen
- tarmblokering (mekanisk ileus) især en del af tyndtarmen, som kaldes "ileum". Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen – tegn på dette kan være oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- "hæmolytisk uræmisk syndrom", når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan forekomme med eller uden nyresvigt
- "pancytopeni" et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- brystmerter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med et lavt indhold af kalium i blodet (ses i blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Noxafil
- rødme af huden

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke nedfryses.

Hvis du fire uger efter åbning af flasken har en rest af suspensionen tilbage, må du ikke anvende denne medicinrest. Aflever flasken med medicinresten på apoteket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Noxafil indeholder:

- Aktivt stof: posaconazol. Hver milliliter oral suspension indeholder 40 milligram posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer i suspensionen: polysorbat 80, simeticon, natriumbenzoat (E211), natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, glycerol, xanthangummi, flydende glucose, titandioxid (E171), kunstig kirsebæraroma med benzylalkohol og propylenglycol (E1520), og rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Noxafil er en hvid, 105 ml oral suspension med kirsebæraroma, der er pakket i brune glasflasker. En måleske leveres med hver flaske til afmåling af 2,5 ml og 5 ml doser af den orale suspension.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.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 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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 and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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 67025300
dpoc.latvia@msd.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@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}.>

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Noxafil 100 mg gastroresistente tabletter posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Noxafil
3. Sådan skal du tage Noxafil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Noxafil indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Noxafil kan anvendes hos voksne til behandling af svampeinfektioner, som er forårsaget af svampe af *Aspergillus*-arten.

Noxafil kan anvendes hos voksne og børn fra 2 år, der vejer over 40 kg, til behandling af følgende svampeinfektioner:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten, som ikke er behandlet tilstrækkeligt med svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe, som medfører tilstande kaldet ”chromoblastomykose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.

Dette lægemiddel kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne og børn fra 2 år, som vejer over 40 kg, og som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myeloid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)

- patienter, som får “højdosis-immunundertrykkende behandling” efter “stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Noxafil

Tag ikke Noxafil

- hvis du er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder “sekalealkaloider” (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetocladosis langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Noxafil.

Læs “Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil” nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Noxafil.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis du:

- har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itraconazol eller voriconazol.
- har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.
- udvikler alvorlig diarré eller kaster op, da disse forhold kan begrænse virkningen af dette lægemiddel.
- har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- har en svaghed i hjertemusklen eller hjertesvigt.
- har meget langsomme hjerteslag.
- har hjerterytmeforstyrrelser.
- har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i dit blod.
- tager vincristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (medicin til behandling af kræft).
- tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Du bør undgå eksponering for sollys, mens du er i behandling. Det er vigtigt at tildække hud, der er udsat for sollys med beskyttende tøj og bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da din hud kan blive mere følsom over for solens UV-stråler.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Tal straks med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får alvorlig diarré eller kaster op, mens du tager Noxafil, da dette kan medføre, at det ikke virker ordentligt. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Børn

Noxafil må ikke anvendes til børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Tag ikke Noxafil, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin, som indeholder "sekalealkaloider" såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tær, og dette kan beskadige dem.
- et "statin" såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du tager Noxafil. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med Noxafil. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Noxafil ved at øge mængden af Noxafil i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Noxafil ved at nedsætte mængden af Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon (anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald).
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- flucloxacillin (antibiotikum mod bakterielle infektioner).

Noxafil kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre "benzodiazepiner" (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre "calciumblokkere" (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)
- glipizid eller andre "sulfonylurinstoffer" (anvendes til behandling af højt blodsukker)

- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (anvendes til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Noxafil under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Noxafil. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Noxafil.

Undlad at amme, mens du tager Noxafil. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvnig eller få sløret syn, mens du tager Noxafil, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Noxafil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Noxafil

Du må ikke skifte mellem Noxafil tabletter og Noxafil oral suspension uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet, da dette kan medføre manglende virkning eller øge risikoen for bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Den almindelige dosis er 300 mg (tre 100 mg tabletter) to gange dagligt på den første dag, herefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gang dagligt.

Varigheden af behandlingen kan afhænge af, hvilken type infektion du har, og din læge kan tilpasse behandlingen personligt til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Indtagelse af dette lægemiddel

- Slug tabletten hel med vand.
- Du må ikke knuse, tygge, knække eller opløse tabletten.
- Tabletter kan indtages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Noxafil

Kontakt straks lægen eller tag på hospitalet, hvis du tror, at du har taget for meget Noxafil.

Hvis du har glemt at tage Noxafil

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du husker det.
- Hvis det imidlertid næsten er tid for din næste dosis, så spring den glemte dosis over og vend tilbage til dit sædvanlige dosisskema.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzzymer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytme problemer
- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), hjertebanken (palpitationer), hurtigt eller langsom puls, højt eller lavt blodtryk

- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke bryst smerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat følelsefølelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter og smerter i arme eller ben
- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvis ude af stand til at tale
- hævelse i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse
- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt af især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytmeproblemer med pludselig død
- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejrtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen

- tarmblokering (mekanisk ileus) især en del af tyndtarmen, som kaldes ”ileum”. Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen – tegn på dette kan være oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- ”hæmolytisk uræmisk syndrom”, når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan forekomme med eller uden nyresvigt
- ”pancytopeni” et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- brystsmarter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med lavt et indhold af kalium i blodet (ses i blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Noxafil
- rødme af huden

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever et eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Noxafil indeholder:

- Aktivt stof: posaconazol. Hver tablet indeholder 100 mg posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromelloseacetatsuccinat; mikrokrySTALLinsk cellulose; hydroxypropylcellulose (E463); silica, kolloid vandfri; croscarmellosenatrium;

magnesiumstearat, polyvinylalkohol, macrogol 3350, titandioxid (E171), talcum, gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Noxafil gastroresistente tabletter er gule og kapselformede og mærket med "100" på den ene side. De er pakket i et blisterkort i kartoner med 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.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 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@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 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

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@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Noxafil 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Noxafil
3. Sådan skal du bruge Noxafil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Noxafil indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Noxafil kan anvendes hos voksne til behandling af svampeinfektioner, som er forårsaget af svampe af *Aspergillus*-arten.

Noxafil kan anvendes hos voksne og børn fra 2 år til behandling af følgende svampeinfektioner:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten, som ikke er behandlet tilstrækkeligt med svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe, som medfører tilstande kaldet ”chromoblastomykose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.

Noxafil kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne og børn fra 2 år, som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myeloid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)

- patienter, som får “højdosis-immunundertrykkende behandling” efter “stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du begynder at få Noxafil

Du må ikke få Noxafil

- hvis du er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder “sekalealkaloider” (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetoclaxdosis langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke få Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du får Noxafil.

Læs “Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil” nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Noxafil.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Noxafil, hvis du:

- har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itraconazol eller voriconazol.
- har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du bruger Noxafil.
- har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- har en svaghed i hjertermusklen eller hjertesvigt.
- har meget langsomme hjerteslag.
- har hjerterytmeforstyrrelser.
- har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i dit blod.
- tager vincristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (medicin til behandling af kræft).
- tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Du bør undgå eksponering for sollys, mens du er i behandling. Det er vigtigt at tildække hud, der er udsat for sollys med beskyttende tøj og bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da din hud kan blive mere følsom over for solens UV-stråler.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Børn

Noxafil må ikke anvendes til børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får andre lægemidler, for nylig har fået andre lægemidler eller planlægger at få andre lægemidler.

Du må ikke få Noxafil, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin, som indeholder “sekalealkaloider” såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tæer, og dette kan beskadige dem.
- et “statin” såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke bruge Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Noxafil.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du får Noxafil. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med posaconazol. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Noxafil ved at øge mængden af Noxafil i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Noxafil ved at nedsætte mængden af Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon (anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald).
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- flucloxacillin (antibiotikum mod bakterielle infektioner).

Noxafil kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre “benzodiazepiner” (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “calciumblokkere” (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)
- glipizid eller andre “sulfonylurinstoffer” (anvendes til behandling af højt blodsukker)
- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (anvendes til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Noxafil under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du bruger Noxafil. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du bruger Noxafil.

Undlad at amme, mens du bruger Noxafil. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvnig eller få sløret syn, mens du bruger Noxafil, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Noxafil indeholder natrium

Den anbefalede maksimale daglige dosis af dette lægemiddel indeholder 924 mg natrium (findes i bordsalt). Dette svarer til 46% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du skal have Noxafil 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, eller mere dagligt i længere tid, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt med lavt salt (natrium) indhold.

Noxafil indeholder cyclodextrin

Dette lægemiddel indeholder 6.680 mg cyclodextrin pr. hætteglas.

3. Sådan får du Noxafil

Få altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg to gange dagligt på den første dag og herefter 300 mg en gang dagligt.

Den anbefalede dosis til børn i alderen 2 år til under 18 år er 6 mg/kg op til højst 300 mg to gange dagligt på den første dag, herefter 6 mg/kg op til højst 300 mg en gang dagligt.

Apotekspersonalet eller sygeplejersken fortynder Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning, så koncentratet får den korrekte koncentration.

Det er altid sygeplejersken, der vil tilberede og give dig Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Du får Noxafil:

- gennem en plastikslange, der er indsat i din blodåre (intravenøs infusion)
- normalt over 90 minutter

Varigheden af behandlingen kan afhænge af, hvilken type infektion du har, eller af hvor længe dit immunsystem ikke har fungeret korrekt, og din læge kan tilpasse behandlingen personligt til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Hvis du har glemt en Noxafil dosis

Da du får dette lægemiddel under tæt medicinsk opsyn, er det usandsynligt, at sygeplejersken glemmer at give dig en dosis. Du skal dog fortælle lægen eller apotekspersonalet, hvis du tror, at en dosis er blevet glemt.

Når din læge har stoppet behandlingen med Noxafil, bør du ikke opleve nogen bivirkninger.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzymmer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hævelse, rødme og ømhed langs den blodåre, hvor Noxafil blev givet
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytme problemer

- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), hjertebanken (palpitationer), hurtig eller langsom puls, højt eller lavt blodtryk
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke brystmerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat føleførmelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter, smerter i arme eller ben
- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvist ude af stand til at tale
- hævelser i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse
- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed
- betændelse eller smerter ved injektionsstedet.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt af især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende følelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytme problemer med pludselig død

- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejrtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen
- tarmblokering (mekanisk ileus) især i en del af tyndtarmen, som kaldes ”ileum”. Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen – tegn på dette kan være oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- ”hæmolytisk uræmisk syndrom”, når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan forekomme med eller uden nyresvigt
- ”pancytopeni” et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- bryst smerter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med et lavt indhold af kalium i blodet (ses i blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Noxafil
- rødme af huden

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever et eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Når lægemidlet er tilberedt, skal det anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, kan opløsningen opbevares i op til 24 timer ved 2-8 °C (i køleskab). Dette lægemiddel er udelukkende til engangsbrug. Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Noxafil indeholder:

- Aktivt stof: posaconazol. Hvert hætteglas indeholder 300 mg posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer: Sulfobutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyre (koncentreret), natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til gul væske. Farvevariationer inden for denne skala påvirker ikke produktets kvalitet.

Dette lægemiddel fås i et hætteglas til engangsbrug lukket med en bromobutyl-gummiprop og en aluminiumshætte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
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@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instruktioner vedrørende administration af Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Lad det afkølede hætteglas med Noxafil opnå stuetemperatur.
- Overfør aseptisk 16,7 ml posaconazol til en intravenøs pose (eller flaske) indeholdende en kompatibel infusionsvæske (se nedenfor for en liste over infusionsvæsker) i et volumen, der ligger i intervallet 150 ml til 283 ml, afhængigt af den slutkoncentration, der skal opnås (mindst 1 mg/ml og ikke højere end 2 mg/ml).
- Administrer Noxafil via en infusionsslange med et centralt venekateter (CVK) eller et perifert anlagt centralt venekateter (PICC-line) som en langsom intravenøs infusion over ca. 90 minutter. Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke administreres som bolus.
- Hvis der ikke er lagt et centralt venekateter, kan der administreres en enkelt infusion gennem et perifert venekateter med et volumen til at opnå en fortynding på cirka 2 mg/ml. Ved administration via et perifert venekateter skal infusionen administreres over ca. 30 minutter.
Bemærk: I kliniske studier resulterede flere perifere infusioner indgivet gennem den samme vene i reaktioner på infusionsstedet (se pkt. 4.8).
- Noxafil er til engangsbrug.

Følgende lægemidler må indgives samtidig gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler) som Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydrochlorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Norepinephrinbitartrat
Kaliumchlorid
Vancomycinhydrochlorid

Alle produkter, som ikke er anført i tabellen ovenfor, må ikke administreres sammen med Noxafil gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler).

Noxafil koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal inspiceres visuelt for partikler før administration. Noxafil-opløsningens farve kan variere fra farveløs til lysegul. Farvevariationer inden for denne skala påvirker ikke produktets kvalitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Noxafil må ikke fortyndes med:

Ringer-lactat-infusionsvæske
5 % glucose med Ringer-lactat-infusionsvæske
4,2 % natriumhydrogencarbonat

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor:

5 % glucose i vand
0,9 % natriumchlorid
0,45 % natriumchlorid
5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid
5 % glucose og 0,9 % natriumchlorid
5 % glucose og 20 mEq KCl

Indlægsseddel: Information til brugeren

Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage eller give dette lægemiddel til dit barn, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Noxafil
3. Sådan skal du tage Noxafil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Noxafil indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Noxafil kan anvendes hos voksne og børn fra 2 år til behandling af følgende svampeinfektioner, når andre svampemidler ikke har virket, eller du var nødt til at stoppe med at tage dem:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et af svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe, som medfører tilstande kaldet ”chromoblastomykose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.

Dette lægemiddel kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne og børn fra 2 år, som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myeloid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- patienter, som får ”høj dosis-immunundertrykkende behandling” efter ”stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Noxafil

Tag ikke Noxafil

- hvis du eller dit barn er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du eller dit barn tager: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder "sekalealkaloider" (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et "statin" (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetoclaxdosis langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Noxafil.

Læs "Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil" nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Noxafil.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis du eller dit barn:

- har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itraconazol eller voriconazol.
- har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.
- udvikler alvorlig diarré eller opkastning, da disse forhold kan begrænse virkningen af dette lægemiddel.
- har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- har en svaghed i hjertemusklens eller hjertesvigt.
- har meget langsomme hjerteslag.
- har hjerterytmeforstyrrelser.
- har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller kalcium i dit blod.
- tager vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (medicin til behandling af kræft).
- tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Du bør undgå eksponering for sollys, mens du er i behandling. Det er vigtigt at tildække hud, der er udsat for sollys med beskyttende tøj og bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da din hud kan blive mere følsom over for solens UV-stråler.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn (eller hvis du er i tvivl).

Tal straks med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får alvorlig diarré eller opkastning, mens du tager Noxafil, da dette kan medføre, at det ikke virker ordentligt. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Brug af Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension sammen med mad og drikke

Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad.

Alkohol kan påvirke absorptionen af dette lægemiddel.

Børn

Noxafil må ikke gives til børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Noxafil

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Tag ikke Noxafil, hvis du eller dit barn tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin, som indeholder “sekalealkaloider” såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Noxafil kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tæer, og dette kan beskadige dem.
- et “statin” såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke tage Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du eller dit barn tager Noxafil. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med Noxafil. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du eller dit barn tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Noxafil ved at øge mængden af Noxafil i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Noxafil ved at nedsætte mængden af Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon (anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald).
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- flucloxacillin (antibiotikum mod bakterielle infektioner).

Noxafil kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre “benzodiazepiner” (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “calciumblokkere” (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)
- glipizid eller andre “sulfonylurinstoffer” (anvendes til behandling af højt blodsukker)

- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Noxafil, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Noxafil under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Noxafil. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Noxafil.

Undlad at amme, mens du tager Noxafil. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvnig eller få sløret syn, mens du tager Noxafil, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Noxafil indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat. Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Noxafil indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol (E420) pr. ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

Noxafil indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 7 mg propylenglycol (E1520) pr. ml.

Noxafil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Noxafil

Du må ikke skifte mellem Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension og Noxafil oral suspension.

Giv altid lægemidlet til dit barn nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg barnets læge eller apotekspersonalet.

- Se brugsvejledningen i hæftet for oplysninger om, hvordan dette lægemiddel skal klargøres, og hvordan en dosis Noxafil skal gives. Gem hæftet og følg brugsvejledningen hver gang, du skal klargøre medicinen. Medbring dette hæfte til dit barns besøg hos lægen.
- Sørg for, at lægen eller apotekspersonalet forklarer dig, hvordan du skal blande og give den korrekte dosis til dit barn.
- Pulveret til oral suspension skal blandes med den medfølgende solvens før anvendelse. Du skal give medicinen til dit barn inden for 30 minutter efter blanding.
- Du må KUN anvende solvensen i sættet til at klargøre Noxafil.
- For at sikre at du afgiver den korrekte dosis, må du KUN anvende de medfølgende sprøjter med indhak i spidsen til klargøring og administration.

- Sørg for at følge anvisningerne fra din læge. Lægen vil fortælle dig, hvis og hvornår du skal stoppe med at give Noxafil til dit barn.

Hvor meget skal du tage

Den anbefalede dosis til børn i alderen 2 år til under 18 år, som vejer 10 til 40 kg, er vist i tabellen nedenfor.

Vægt (kg)	Dosis (volumen)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

På dag 1 skal den anbefalede dosis administreres 2 gange.

Efter dag 1 skal den anbefalede dosis administreres en gang dagligt.

Til børn, der vejer > 40 kg, anbefales det at anvende Noxafil tabletter, hvis de kan sluge tabletterne hele.

Varigheden af behandlingen kan afhænge af, hvilken type infektion du har, eller af hvor længe dit immunsystem ikke har fungeret korrekt, og din læge kan tilpasse behandlingen personligt til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Noxafil

Kontakt straks lægen eller tag på hospitalet, hvis du tror, at du eller dit barn har taget for meget Noxafil.

Hvis du har glemt at tage Noxafil

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den eller giv den til dit barn, så snart du husker det.
- Hvis det imidlertid næsten er tid for den næste dosis, så spring den glemte dosis over og vend tilbage til det sædvanlige dosisskema.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du eller dit barn kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzymmer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytmeproblemer
- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), hjertebanken (palpitationer), hurtig eller langsom puls, højt eller lavt blodtryk
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke bryst smerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat følefornemmelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter og smerter i arme eller ben

- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvis ude af stand til at tale
- hævelse i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse
- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt med især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytmeproblemer med pludselig død
- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejrtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen
- tarmblokering (mekanisk ileus) især i en del af tyndtarmen, som kaldes ”ileum”. Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen – tegn på dette kan være oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- ”hæmolytisk uræmisk syndrom”, når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan forekomme med eller uden nyresvigt
- ”pancytopeni” et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- brystmerter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med et lavt indhold af kalium i blodet (fremgår af blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Noxafil
- rødme af huden

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever et eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester eller solvens i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Se hæftet med brugsvejledningen for oplysninger om den korrekte måde at bortskaffe resterende medicin.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Noxafil indeholder:

Aktivt stof: posaconazol. Hver foliepose til engangsbrug med enteropulver til oral suspension er et råhvidt til gult pulver indeholdende 300 mg posaconazol.

Øvrigt indholdsstof: hypromellosesuccinat.

Solvensen indeholder følgende indholdsstoffer: rensset vand, glycerol (E422), methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat, natriumdihydrogenphosphat monobasisk monohydrat, citronsyre, vandfri (E330), xanthangummi (E415), natriumcitrat (E331), natriumsaccharin (E954), mikrokrySTALLinsk cellulose og carmellosenatrium, carrageenan kalciumsulfat trinatriumphosphat (E407), sorbitol opløsning (E420), kaliumsorbat (E202), sød bær/citrusmag (indeholdende propylenglycol (E1520), vand, naturligt og kunstigt smagsstof), antiskummiddel (*antifoam AF emulsion*) (indeholdende polyethylenglycol (E1521), octamethylcyclotetrasiloxan, decamethylcyclopentasiloxan og poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alfa.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy).

Udseende og pakningsstørrelser

Noxafil enteropulver og solvens til oral suspension leveres som:

Pakning 1: Sættet indeholder 8 børnesikrede folieposer til engangsbrug (PET/aluminium/LLDPE), to 3 ml (grønne) sprøjter med indhak i spidsen, to 10 ml (blå) sprøjter med indhak i spidsen, to blandebægre, en 473 ml flaske med solvens (HDPE) med polypropylen (PP) låg med en folie-induktionsforsegling og en flaskeadapter til flasken med solvens.

Pakning 2: En æske med seks 3 ml (grønne) og seks 10 ml (blå) sprøjter med indhak i spidsen. Hver foliepose til engangsbrug indeholder 300 mg posaconazol, som opløses i 9 ml solvens, så det i alt giver 10 ml suspension med en slutkoncentration på ca. 30 mg pr. ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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 B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.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 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

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@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

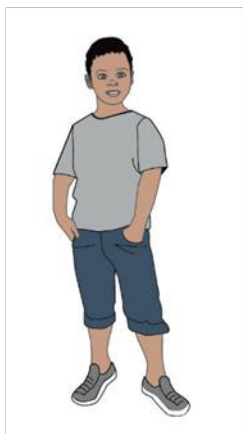
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugsvejledning

Noxafil 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension posaconazol

Brugsvejledning til omsorgspersoner for småbørn og børn



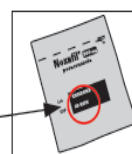
- **Sørg for, at du har læst og forstået disse instruktioner.**
- **Medbring dette hæfte til dit barns besøg hos lægen.**

Før du starter

- Vær sikker på, at du har læst og forstået alle disse instruktioner, før du starter. De kan være anderledes end instruktionerne for medicin, du har brugt tidligere.
- Det er vigtigt, at du afmåler alt meget nøje.
- Før du giver Noxafil, skal du kontrollere alle 3 udløbsdatoer. Udløbsdatoen er trykt på kartonen (Figur 1), folieposerne med Noxafil (Figur 2) og solvensen (Figur 3).
- Du må ikke åbne folieposerne med Noxafil, før du er klar til at blande dosis.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Bemærk: Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har eventuelle spørgsmål.

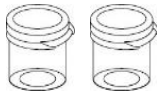
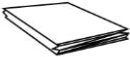
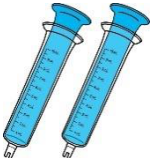
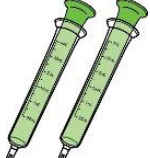
Før du starter

- Mængden af Noxafil, du skal give, afhænger af dit barns vægt. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis, som du skal give dit barn. Sørg for at overholde alle besøg hos lægen, så du får nye doseringsoplysninger i takt med, at dit barn vokser.
- Hæftet med brugsvejledning fortæller dig, hvordan du:
 - skal blande Noxafil til en væske
 - skal afmåle den korrekte dosis med en sprøjte til oral anvendelse
 - skal give Noxafil til dit barn
 - skal rydde op

Bemærk: Sæt dit barn på et sikkert sted. Du skal bruge begge hænder til at klargøre Noxafil. Vask dine hænder med vand og sæbe, før du klargør Noxafil.

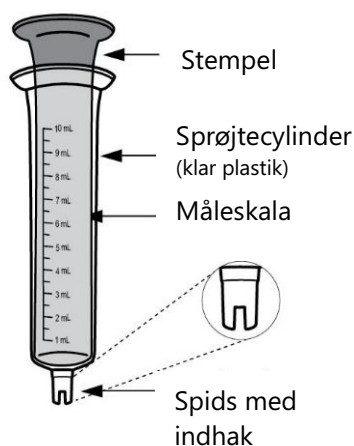
Bemærk før tilsætning af Noxafil: Sørg for, at du og dit barn er klar. Hvis du ikke anvender Noxafil inden for **30 minutter**, skal du kassere det og starte forfra.

Sættet indeholder

- | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|
| • Ydre karton |  | • 2 blandebægre |  |
| • Brugsvejledning (dette hæfte) | | • 8 folieposer med Noxafil pulver |  |
| • Indlægsseddel |  | • Flaskeadapter |  |
| • 4 sprøjter (vist nedenfor) | | • Flaske med solvens til brug med Noxafil |  |
| |  | |  |
| | 2 blå (10 ml) sprøjter | | 2 grønne (3 ml) sprøjter |

Dette sæt indeholder et ekstra blandebæger og et ekstra sæt sprøjter i tilfælde af, at et af disse bliver væk eller beskadiget.
Beskadigede blandebægre eller sprøjter må ikke anvendes.

Komponenter på sprøjter til oral anvendelse



- Før du klargør en dosis, skal du gennemse sprøjtens komponenter og hvordan du skal bruge dem.
 - Kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål vedrørende afmåling af dosis med en sprøjte.
 - Sørg for, at stemplet er trykket hele vejen ind i sprøjtecylinderen, før du begynder at afmåle dosis.
-
- Kig efter det tal på måleskalaen, der svarer til den mængde solvens eller Noxafil, som du skal bruge.
 - Sørg for at følge instruktionerne i dette hæfte for at fjerne luftbobler fra sprøjten. **Luftbobler kan påvirke den mængde medicin, som barnet får.**

Trin 1. Forberedelse af solvensen

Bemærk: Noxafil skal klargøres med solvensen.

Noxafil **må ikke** blandes med mælk, juice eller vand.



Når du bruger solvensen første gang:

- Åbn flasken og fjern sikkerhedsforseglingen. Brug en saks om nødvendigt.
- Anbring flaskeadapteren i toppen af flasken med det lille hul opad.
- **Tryk flaskeadapteren helt ned.**
- Når flaskeadapteren er på plads, forbliver den i flasken.
- Sæt låget tilbage på flasken.

Trin 2. Tag alle forsyningerne frem og placer dem på en ren overflade

Bemærk: Sæt dit barn på et sikkert sted. Du skal bruge begge hænder til at klargøre Noxafil. Vask dine hænder med vand og sæbe, før du klargør Noxafil.

Tap



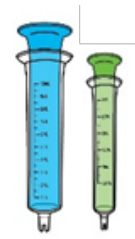
1 blandebeholder
(Åbn låget ved hjælp af tappen på blandebeholderen)



1 foliepose med Noxafil pulver



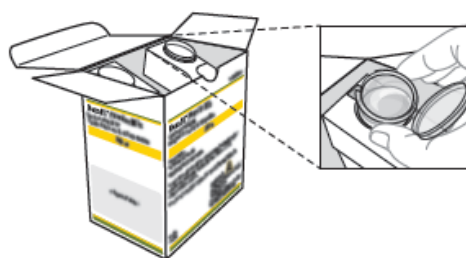
Solvens



1 blå sprøjte og 1 grøn sprøjte
(Hav 1 af hver størrelse klar, men du får kun brug for 1, afhængigt af dosisstørrelsen)



Saks
(medfølger ikke i sættet: brug en skarp husholdnings- eller køkkensaks)

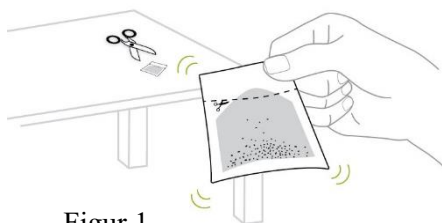


Inde i Noxafil æsken er der en holder til blandebeholderen, som du kan bruge som en hjælp til at vippe beholderen, når du afmåler dosis.

Trin 3. Tilsæt Noxafil i blandebeholderen

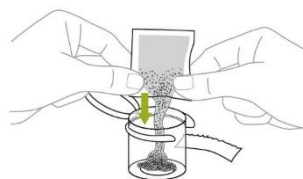
Bemærk før tilsætning af Noxafil:

Sørg for, at du og dit barn er klar. Hvis du ikke anvender Noxafil inden for **30 minutter**, skal du kassere det og starte forfra.



Figur 1

- Tag **1 foliepose** med Noxafil og ryst pulveret ned i bunden af folieposen (Figur 1).
- Klip folieposen op ved den stiplede linje og tilsæt al pulveret i blandebeholderen. Sørg for, at folieposen er helt tom (Figur 2).



Figur 2

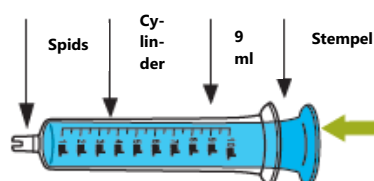
Trin 4. Omryst flasken med solvens



- Omryst solvensen godt før hver gang du skal klargøre Noxafil.

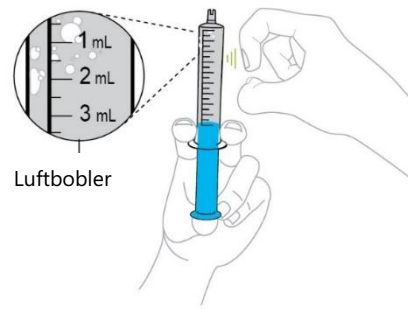
Trin 5. Fyld den blå sprøjte med 9 ml solvens

- Tryk stemplet på den **blå** sprøjte hele vejen ind i sprøjtecylindern.
- Tag låget af flasken med solvens.
- Skub sprøjtespidsen med indhak ind i flaskeadapteren.
- Vend flasken og sprøjten på hovedet med sprøjten siddende i flasken. Med den anden hånd trækkes stemplet tilbage for at trække solvens op i sprøjten.
- Stop, når du kommer til 9 ml-mærket.
- Vend flasken igen og fjern sprøjten for at kontrollere din afmåling.

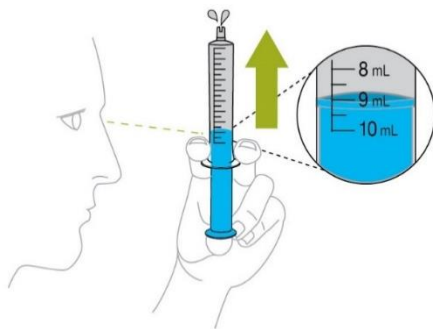


Trin 6. Kontroller for luftbobler

- Vend sprøjten med indhak i spidsen opad. Bank let med fingeren på sprøjten for at fjerne eventuelle luftbobler.
- Tryk stemplet langsomt opad for at presse luften ud (Figur 1).



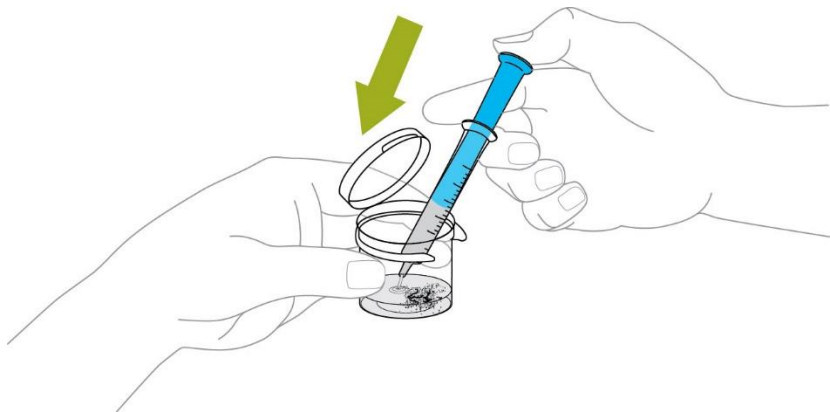
Figur 1



- Kontroller mængden af solvens i sprøjten igen. Hvis der er mindre end 9 ml, skal du sætte spidsen med indhak ned i solvensen igen og trække stemplet tilbage, indtil du når til 9 ml-mærket (Figur 2).

Figur 2

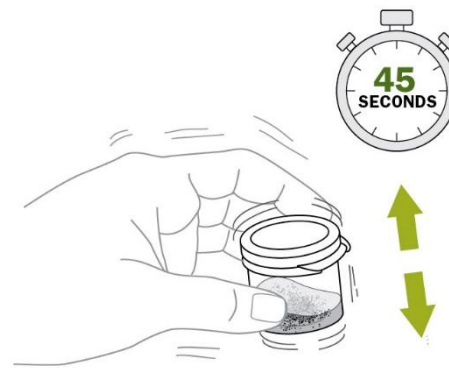
Trin 7. Tilsæt 9 ml solvens i Noxafil pulveret



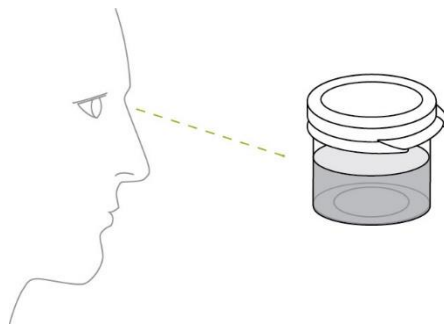
- Tilsæt de 9 ml solvens i Noxafil pulveret i blandebeholderen ved at trykke stemplet helt i bund.

Trin 8. Bland Noxafil

- Klik låget på blandebeholderen på plads.
- Omryst blandebeholderen meget kraftigt i 45 sekunder for at blande Noxafil (Figur 1).



Figur 1



- Kontroller, at pulveret er helt blandet. Omryst blandebeholderen lidt mere, hvis det ikke er helt blandet. Noxafil skal fremstå som uklar og fri for klumper (Figur 2).

Figur 2

Trin 9. Kontroller din ordination

- Brug den dosismængde i 'ml', som er ordineret af lægen.

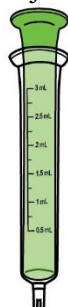
Bemærk: Dosis kan ændre sig, hver gang du har været til lægen, så sørg for, at du har alle de nyeste oplysninger. Sørg for at møde op til alle besøg hos lægen, så dit barn får den korrekte dosis.

Trin 10. Vælg den sprøjte, du har brug for

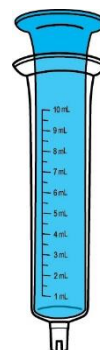
Bemærk: Du må **kun** bruge de sprøjter, der medfølger i sættet.

Vælg den korrekte sprøjte til dit barns dosis:

For 1 ml
til 3 ml
Grøn



For 3 ml
til 10 ml
Blå



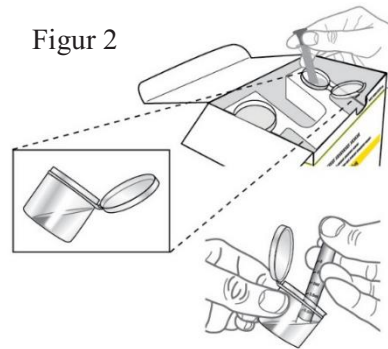
- Find derefter ml-mærket på sprøjtecylindren, der svarer til dit barns dosis.

Trin 11. Afmål Noxafil

- Tryk stemplet helt ind i doseringssprøjten (Figur 1).
- Vip bægeret med hånden eller brug holderen til blandebægeret, der findes i Noxafil æsken (Figur 2).
- Sæt spidsen med indhak på doseringssprøjten ned i den laveste del af bægeret med Noxafil og træk stemplet tilbage (Figur 3).
- Stop, når du kommer til dosismarkeringen, der viser den ordinerede dosis.



Figur 1



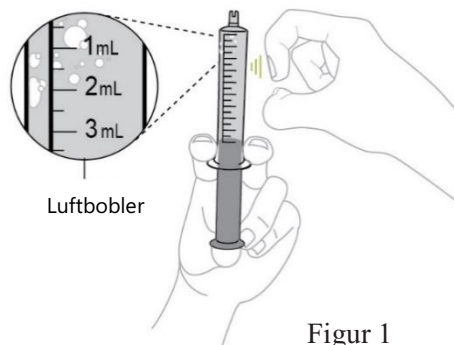
Figur 2

Figur 3

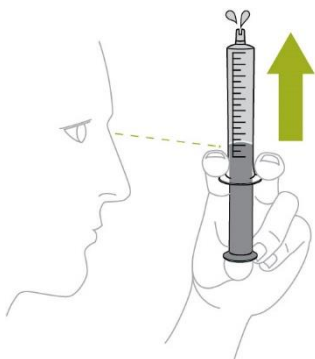
Bemærk: Du vil ikke bruge al Noxafil i bægeret. Der vil som regel være en rest tilbage i blandebægeret.

Trin 12. Kontroller for luftbobler

- Vend sprøjten med indhak i spidsen opad. Bank let med fingeren på sprøjten for at fjerne eventuelle luftbobler.
- Tryk stemplet langsomt opad for at presse luften ud (Figur 1).



Figur 1



Figur 2

- Kontroller mængden af Noxafil i sprøjten igen. Hvis der er mindre end den ordinerede dosis, skal du sætte spidsen med indhak ned i blandebægeret med Noxafil igen og trække stemplet tilbage, indtil du rammer den korrekte dosismarkering (Figur 2).

Trin 13. Giv Noxafil til dit barn

- Placer forsigtigt sprøjten i barnets mund, således at spidsen med indhak berører indersiden af kinden.
- Tryk forsigtigt stemplet ned for at give dosis af Noxafil. Det er vigtigt at dit barn får hele dosis (en lille rest i sprøjtespidsen med indhak er ok).



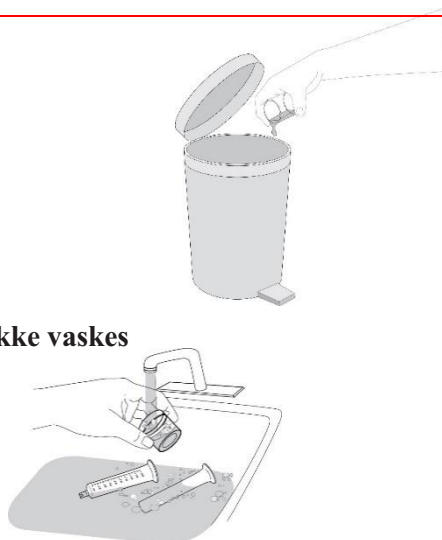
Bemærk:

- Hvis dit barn kaster op eller spytter hele dosis ud inden for 15 minutter efter at have fået Noxafil, kan dosis gives en gang til. Følg op med lægen eller apotekspersonalet, hvis dette sker.
- Anvend kun solvens fra sættet. Noxafil må ikke blandes med mælk, juice eller vand.

Trin 14. Rengør blandedbæger og sprøjter

Bemærk: Sprøjter og blandedbægre skal genbruges. De medfølgende sprøjter og blandedbægre må ikke kasseres, førend alle Noxafil folieposer er brugt. Hvis sprøjterne ikke kan vaskes og genbruges, er der yderligere sprøjter i pakning 2.

- Hæld det resterende Noxafil fra blandedbægeret ned i skraldespanden.
Det må ikke hældes i vasken.
- Tag stemplerne ud af alle de brugte sprøjter.
- Vask sprøjter, stempler og blandedbægre i hånden med varmt vand og opvaskemiddel. **Må ikke vaskes i opvaskemaskinen.**
- Skyl med vand og lad dem lufttørre.
- Anbring det hele på et rent, tørt sted.



Trin 15. Efter alle folieposer med Noxafil er brugt

- Når du har brugt den sidste Noxafil foliepose i denne æske, vil der være en rest af solvens i flasken. Resterende solvens og alle sættets komponenter skal kasseres.