

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze v 5 ml suspenzije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela suspenzija

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil peroralna suspenzija je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- orofaringealne kandidoze: kot terapija prve izbire pri bolnikih s hudo okužbo ali pri tistih z imunsko pomanjkljivostjo, pri katerih pričakujemo, da bo odziv na topikalno terapijo slab.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil peroralna suspenzija je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Medsebojna nezamenljivost Noxafil tablet in Noxafil peroralne suspenzije

Tablet in peroralne suspenzije se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

#### Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi v obliki 100-miligramskih gastrorezistentnih tablet in 300-miligramskega koncentrata za raztopino za infundiranje. Zdravilo Noxafil v obliki tablet je primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije in na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot zdravilo Noxafil peroralna suspenzija.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

#### **Preglednica 1.** Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b> (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	200 mg (5 ml) štirikrat na dan. Bolniki, ki prenašajo hrano ali prehranske dodatke, lahko vzamejo 400 mg (10 ml) dvakrat na dan med ali takoj po jedi ali prehranskem dodatku. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Orofaringealna kandidoza	Začetni odmerek 200 mg (5 ml) enkrat na dan prvi dan, potem pa 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan še 13 dni. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	200 mg (5 ml) trikrat na dan. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm <sup>3</sup> .

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne

nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Noxafil pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe za peroralno uporabo

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo dobro pretresti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju zdravila Noxafil bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

#### Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Noxafil pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje z zdravilom Noxafil.

#### Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Zdravilo Noxafil je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,

- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

#### Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz in cimetidin

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze v 5 ml suspenzije. Bolniki z malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{\max}$  posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

### *Fosamprenavir*

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se  $C_{\max}$  in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

### *Fenitoin*

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{\max}$  posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

### *Antagonisti receptorjev $H_2$ in zaviralci protonske črpalke*

Med sočasno uporabo posakonazola s cimetidinom (400 mg dvakrat na dan), so se plazemske koncentracije posakonazola ( $C_{\max}$  in AUC) znižale za 39 % zaradi zmanjšane absorpcije verjetno zaradi zmanjšane nastajanja želodčne kisline. Sočasni uporabi posakonazola in antagonistov receptorjev  $H_2$  se je treba izogibati, če je le mogoče.

Podobno sta se pri jemanju 400 mg posakonazola z esomeprazolom (40 mg na dan) v primerjavi z jemanjem samega posakonazola v odmerku 400 mg zmanjšali srednja vrednost  $C_{\max}$  oz. srednja vrednost AUC za 46 % oz. 32 %. Sočasni uporabi posakonazola in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati, če je le mogoče.

### *Hrana*

Absorpcija posakonazola se bistveno poveča s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku, razen če prejme posakonazol na strogo standardiziran način s hrano, glede na velik vpliv hrane na izpostavljenost posakonazolu (glejte poglavje 5.2).

### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)*

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

### *Alkaloidi ergot*

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### *Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)*

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

### *Alkaloidi vinke*

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja.

### *Rifabutin*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

### *Sirolimus*

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala  $C_{max}$  sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

### *Ciklosporin*

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek ciklosporina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

### *Takrolimus*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek takrolimusa je treba prilagoditi, kot je potrebno.

### *Zaviralci proteaze HIV*

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

### *Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4*

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala  $C_{max}$  peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur. Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)*

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

### *Digoksin*

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

### *Sulfonilsečnine*

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

### Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (1,7-krat 400 mg režim dvakrat na dan, ki temelji na plazemskih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,2-krat 400 mg režim dvakrat na dan). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je potrebna previdnost.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi, z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 336 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja. Varnostni profil tablet je podoben varnostnemu profilu peroralne suspenzije.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost.

### **Preglednica 2.** Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti\*

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Občasni:	alergijska reakcija
Redki:	preobčutljivostna reakcija

<b>Bolezni endokrinega sistema</b> Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b> Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija
<b>Bolezni živčevja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
<b>Očesne bolezni</b> Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> Redki:	okvara sluha
<b>Srčne bolezni</b> Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT <sup>s</sup> , nenormalen elektrokardiogram <sup>s</sup> , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
<b>Žilne bolezni</b> Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
<b>Bolezni prebavil</b> Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks

<b>Bolezni kože in podkožja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
<b>Bolezni sečil</b> Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice edem jezika, edem obraza
<b>Preiskave</b> Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

\* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami in koncentratom za raztopino za infundiranje.

§ Glejte poglavje 4.4.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med kliničnimi preskušnji niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02AC04.

#### Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 $\alpha$ -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

#### Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

#### Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - *susceptible*); odporni (R - *resistant*)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste *Candide*.

#### Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravljenj naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so korelacijo med celotno izpostavljenostjo zdravilu deljeno z vrednostjo MIC (AUC/MIC) in kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Še posebej pomembno je, da skušate zagotoviti doseganje največje plazemske koncentracije pri bolnikih,

okuženih z *Aspergillusom* (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja in učinkih hrane na absorpcijo).

### Klinične izkušnje

#### Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

##### *Invazivna aspergiloza*

V neprimerjalnem preskušanju (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 3, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

**Preglednica 3.** Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Uspešnost po vrstah</b>		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

##### *Fusarium* spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itraconazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itraconazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

##### *Kromblastomikoza/micetom*

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

##### *Kokcidiodomikoza*

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

<sup>1</sup> Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

### *Zdravljenje orofaringealne kandidoze, občutljive na azole*

Randomizirana, s "slepim ocenjevalcem" kontrolirana študija je bila opravljena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so imeli na azole občutljivo orofaringealno kandidozo (pri večini bolnikov v tej študiji so na začetku študije izolirali *C. albicans*). Primarni parameter učinkovitosti je bil odstotek klinične uspešnosti (opredeljena kot ozdravitev ali izboljšanje stanja) po 14 dneh zdravljenja. Bolnike so zdravili s posakonazolom ali s peroralno suspenzijo flukonazola (tako posakonazol kot flukonazol so odmerjali na naslednji način: 100 mg dvakrat na dan 1 dan, potem pa 100 mg enkrat na dan 13 dni).

Odstotki kliničnega odziva iz zgornje študije so prikazane v Preglednici 4 v nadaljevanju.

Za posakonazol so pokazali, da po klinični uspešnosti, ugotovljeni na 14. dan in 4 tedne po koncu zdravljenja, ni nič slabši od flukonazola.

#### **Preglednica 4.** Klinična uspešnost pri orofaringealni kandidozi

Opazovani dogodek	Posakonazol	Flukonazol
Odstotek klinične uspešnosti na 14. dan	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Odstotek klinične uspešnosti 4 tedne po koncu zdravljenja	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinična uspešnost je bila opredeljena kot število primerov, pri katerih so ocenili pozitiven klinični odziv (ozdravitev ali izboljšanje stanja), deljeno s skupnim številom primerov, ki so bili primerni za analizo.

### *Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)*

Opravljene sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - *graft-versus-host disease*). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itrakonazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 5 in 6. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjavnimi bolniki.

**Preglednica 5.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>	Vrednost p
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami</b>			
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

**Preglednica 6.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo</b>		
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %),  $p = 0,048$ ]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ( $p = 0,0354$ ), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ( $p = 0,0209$ ).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299,  $p = 0,0413$ ).

#### Pediatrična populacija

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so v študiji invazivnih glivnih okužb zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 800 mg/dan (študija 0041). Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je varnostni profil zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899). Varnostni profil zdravila je pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je farmakokinetični profil videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let. V študiji (študija 03579) pri 136 nevtropeničnih pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, zdravljenih s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 18 mg/kg/dan, razdeljenih na tri odmerke dnevno, je približno 50 % bolnikov doseglo vnaprej določen cilj (povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (Cav) 7. dan med 500 ng/ml in 2.500 ng/ml) (glejte poglavje 5.2).

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

#### Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Posakonazol se absorbira z mediano vrednostjo  $t_{max}$  3 ure (nahranjeni bolniki). Farmakokinetika posakonazola je linearna po enkratnem in večkratnem dajanju odmerkov do 800 mg, zaužitih z zelo mastno hrano. Pri dajanju odmerkov nad 800 mg na dan bolnikom in zdravim prostovoljcem niso opazili nobenega nadaljnjega povečanja izpostavljenosti zdravilu. Na tešče se je vrednost AUC povečala manj kot bi bilo sorazmerno odmerku nad 200 mg. Pri zdravih prostovoljcih na tešče so pokazali, da razdelitev celotnega dnevnega odmerka (800 mg) na 200 mg štirikrat na dan v primerjavi s 400 mg dvakrat na dan poveča izpostavljenost posakonazolu za 2,6-krat.

#### Vpliv hrane na peroralno absorpcijo pri zdravih prostovoljcih

Absorpcija posakonazola se je bistveno povečala, če so bolniki zaužili posakonazol v odmerku 400 mg (enkrat na dan) ob obroku z veliko količino maščob (~ 50 gramov maščobe) oziroma takoj po takšnem obroku, v primerjavi z jemanjem zdravila pred obrokom. Pri tem se je vrednost  $C_{max}$  povečala za približno 330 %, vrednost AUC pa za približno 360 %. Vrednost AUC za posakonazol je 4-krat večja, če ga bolnik zaužije skupaj z zelo mastnim obrokom (~ 50 gramov maščobe) in približno 2,6-krat večja pri zaužitju z nemastnim obrokom ali s prehranskim dodatkom (14 gramov maščobe) v primerjavi s stanjem na tešče (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Porazdelitev

Posakonazol se počasi absorbira in počasi izloča, z velikim navideznim porazdelitvenim volumnom (1.774 litrov) in je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

#### Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

#### Izločanje

Posakonazol se izloča počasi, s srednjo razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ) 35 ur (razpon od 20 do 66 ur). Po uporabi  $^{14}C$ -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; v urinu se izloči 14 % radioaktivno



označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 do 10 dneh dajanja večkratnih odmerkov.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Otroci (< 18 let)*

Po uporabi 800 mg posakonazola na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{av}$ ) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva  $C_{av}$ , doseženi pri odraslih (starih  $\geq 18$  let). V študiji pri 136 nevtropeničnih pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, zdravljenih s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 18 mg/kg/dan, razdeljenih na tri odmerke dnevno, je približno 50 % bolnikov doseglo vnaprej določen cilj ( $C_{av}$  7. dan med 500 ng/ml in 2.500 ng/ml). Na splošno so bile izpostavljenosti večinoma višje pri starejših bolnikih (7 do < 18 let) kot pri mlajših bolnikih (2 do < 7 let).

#### *Spol*

Farmakokinetika posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

#### *Starostniki ( $\geq 65$ let)*

Pri starostnikih (24 preiskovancev, starih  $\geq 65$  let) so opazili povečanje  $C_{max}$  (26 %) in vrednosti AUC (29 %) v primerjavi z mlajšimi preiskovanci (24 preiskovancev, starih od 18 do 45 let). V kliničnih preskušanih učinkovitosti pa je bil profil varnosti posakonazola pri starostnikih podoben kot pri mlajših bolnikih.

#### *Rasa*

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in  $C_{max}$  posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

#### *Telesna masa*

Farmakokinetično modeliranje z obliko peroralnih tablet kaže, da je lahko izpostavljenost posakonazolu manjša pri bolnikih, ki tehtajo več kot 120 kg. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Bolniki z majhno telesno maso (< 60 kg) imajo večjo verjetnost za povečane koncentracije posakonazola v plazmi in jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

#### *Okvara ledvic*

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ( $n = 18$ , očistek kreatinina  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ( $n = 6$ , očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

#### *Okvara jeter*

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3 do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno

27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opažali tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opažali supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so  $\geq 3$  mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opažali funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opažali pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4,6-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1,4-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opažali pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 1,4-krat oz. 4,6-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80  
simetikon  
natrijev benzoat (E211)  
natrijev citrat dihidrat  
citronska kislina monohidrat  
glicerol  
ksantanski gumi  
tekoča glukoza  
titanov dioksid (E171)  
umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilalkohol in propilenglikol

prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprt vsebnik: 3 leta

Po prvem odprtju vsebnika: 4 tedne

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne zamrzujte.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

105 ml peroralne suspenzije v steklenički (rjavo steklo tipa IV), zaprti s plastično za otroke varno zaporko (iz polipropilena) in odmerni žličko (iz polistirena) z 2 oznakama: 2,5 ml in 5 ml.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/05/320/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

gastrorezistentna tableta (tableta)

Rumena, obložena tableta v obliki kapsule, dolga 17,5 mm in z vtisnjeno oznako "100" na eni strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromoblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil peroralna suspenzija.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Medsebojna nezamenljivost Noxafil tablet in Noxafil peroralne suspenzije

Tablet in peroralne suspenzije se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

#### Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi kot peroralna suspenzija 40 mg/ml in 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Zdravilo Noxafil v obliki tablet je primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije in na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot zdravilo Noxafil peroralna suspenzija.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

#### **Preglednica 1.** Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b> (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm <sup>3</sup> .

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Noxafil pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Podatkov za zdravilo v obliki tablet ni na voljo.

Način uporabe  
za peroralno uporabo

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj vode in se jih ne sme drobiti, žvečiti ali lomiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju zdravila Noxafil bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

#### Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Noxafil pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje z zdravilom Noxafil.

#### Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Zdravilo Noxafil je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

#### Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi tablet običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Koncentracije posakonazola v plazmi se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo (glejte poglavje 5.2). Trenutno je na voljo malo podatkov o varnosti pri večji izpostavljenosti zdravilu po uporabi posakonazola v obliki tablet.

#### Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{\max}$  posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

#### *Fosamprenavir*

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se  $C_{\max}$  in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

#### *Fenitoin*

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{\max}$  posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

#### *Antagonisti receptorjev $H_2$ in zaviralci protonske črpalke*

Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev  $H_2$  in zaviralcev protonske črpalke niso opazili klinično pomembnih učinkov. Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev  $H_2$  in zaviralcev protonske črpalke prilagoditev odmerka tablet posakonazola ni potrebna.

#### Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)*

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

#### *Alkaloidi ergot*

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)*

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze



HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

#### *Alkaloidi vinke*

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja.

#### *Rifabutin*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

#### *Sirolimus*

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala  $C_{max}$  sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

#### *Ciklosporin*

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek ciklosporina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

#### *Takrolimus*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek takrolimusa je treba prilagoditi, kot je potrebno.

### *Zaviralci proteaze HIV*

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

### *Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4*

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala  $C_{max}$  peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo, je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)*

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

### *Digoksin*

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

### *Sulfonilsečnine*

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

## Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

## Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (3,4-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,6-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je potrebna previdnost.

## **4.8 Neželeni učinki**

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Zdravilo v obliki tablet so raziskali pri bolnikih z AML ali MDS in pri bolnikih po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT), vendar le pri tistih, ki so imeli bolezen presadka proti gostitelju (GvHD) ali tveganje zanjo. Najdaljša izpostavljenost zdravilu v obliki tablet je bila krajša kot izpostavljenost zdravilu v obliki peroralne suspenzije. Plazemska izpostavljenost zdravilu iz tablet je bila večja od tiste, ki so jo opazili pri peroralni suspenziji. Večje pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče izključiti.

## Povzetek varnostnega profila

### *Tablete posakonazola*

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 230 bolnikih, vključenih v ključno klinično študijo. Bolnike so vključili v neprimerjalno preskušanje farmakokinetike in varnosti tablet posakonazola, uporabljenih za antimikotično profilakso. Bolniki so imeli oslabiljen imunski sistem in osnovne bolezni, med njimi hematološke malignome, nevtropenijo po kemoterapiji, GVHD ali so bili po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT). Srednji čas zdravljenja s posakonazolom je bil 28 dni. Dvajset bolnikov je prejelo dnevni odmerek 200 mg, 210 bolnikov pa dnevni odmerek 300 mg (po uporabi dvakrat na dan 1. dan v obeh skupinah).

### *Varnost tablet in peroralne suspenzije posakonazola*

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi, z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 336 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja. Varnostni profil tablet je podoben varnostnemu profilu peroralne suspenzije.

## Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost.

**Preglednica 2. Neželjeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti\***

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Pogosti: Občasni: Redki:	nevtropenija trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
<b>Bolezni imunskega sistema</b> Občasni: Redki:	alergijska reakcija preobčutljivostna reakcija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b> Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b> Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija
<b>Bolezni živčevja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevzija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
<b>Očesne bolezni</b> Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> Redki:	okvara sluha
<b>Srčne bolezni</b> Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT <sup>s</sup> , nenormalen elektrokardiogram <sup>s</sup> , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
<b>Žilne bolezni</b> Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis

<b>Bolezni prebavil</b> Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
<b>Bolezni sečil</b> Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice edem jezika, edem obraza
<b>Preiskave</b> Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

\* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami in koncentratom za raztopino za infundiranje.

§ Glejte poglavje 4.4.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tablet posakonazola ni.

Med kliničnimi preskušnji niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02AC04.

#### Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 $\alpha$ -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

#### Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

#### Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - *susceptible*); odporni (R - *resistant*)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste Candide.

### Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravil naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

### Klinične izkušnje

#### Povzetek premostitvene študije s tabletami posakonazola

Študija 5615 je bila neprimerjalna, multicentrična študija za oceno farmakokinetičnih lastnosti, varnosti in prenašanja tablet posakonazola. Študijo 5615 so izvedli pri podobni populaciji bolnikov, kot je bila pred tem preučena v ključnem kliničnem programu s peroralno suspenzijo posakonazola. S podatki o farmakokinetiki in varnosti iz študije 5615 je bila opravljena premostitev na obstoječe podatke (vključno s podatki o učinkovitosti), pridobljene s peroralno suspenzijo.

Populacija preiskovancev je vključevala: 1) bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija, oziroma 2) bolnike, ki so imeli opravljeno presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT) in so prejeli imunosupresivno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje GVHD. Ocenili so skupini z dvema različnima odmerjanjema: 200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan (del IA) in 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan (del IB in del 2).

Zaporedne farmakokinetične vzorce so vzeli 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja 8. dan, in sicer vsem preiskovancem iz dela 1 in podskupini preiskovancev iz dela 2. Poleg tega so redko razporejene farmakokinetične vzorce odvzeli ob več dneh v stanju dinamičnega ravnovesja pred naslednjim odmerkom ( $C_{min}$ ) za večjo populacijo preiskovancev. Na podlagi povprečnih koncentracij  $C_{min}$  je bilo mogoče za 186 preiskovancev, ki so prejeli 300 mg, izračunati predvideno povprečno koncentracijo ( $C_{av}$ ). Farmakokinetična analiza pri bolnikih s  $C_{av}$  je pokazala, da je 81 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkrat na dan, doseglo predvideno  $C_{av}$  v stanju dinamičnega ravnovesja od 500 do 2.500 ng/ml. En preiskovanec (< 1 %) je imel predvideno  $C_{av}$  pod 500 ng/ml in 19 % preiskovancev je imelo predvideno  $C_{av}$  nad 2.500 ng/ml. Preiskovanci so dosegli povprečno predvideno  $C_{av}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 1.970 ng/ml.

Preglednica 3 prikazuje primerjavo izpostavljenosti ( $C_{av}$ ) po uporabi tablet posakonazola in peroralne suspenzije posakonazola v terapevtskih odmerkih pri bolnikih, predstavljeno z analizo kvartilov. Izpostavljenost je po uporabi tablet na splošno večja kot po uporabi peroralne suspenzije posakonazola, vendar pa se ena in druga prekrivata.

**Preglednica 3.** Analiza kvartilov Cav ključnih študij pri bolnikih z uporabo tablet in peroralne suspenzije posakonazola

	Tablete posakonazola	Peroralna suspenzija posakonazola		
	Profilaksa pri AML in HSCT Študija 5615	Profilaksa pri GVHD Študija 316	Profilaksa pri nevtropeniji Študija 1899	Zdravljenje – invazivna aspergiloza Študija 0041
	300 mg enkrat na dan (1. dan 300 mg dvakrat na dan)*	200 mg trikrat na dan	200 mg trikrat na dan	200 mg štirikrat na dan (hospitalizirani), nato 400 mg dvakrat na dan
<b>Kvartil</b>	<b>Razpon pCav (ng/ml)</b>	<b>Razpon Cav (ng/ml)</b>	<b>Razpon Cav (ng/ml)</b>	<b>Razpon Cav (ng/ml)</b>
<b>Kv1</b>	442–1.223	22–557	90–322	55–277
<b>Kv2</b>	1.240–1.710	557–915	322–490	290–544
<b>Kv3</b>	1.719–2.291	915–1.563	490–734	550–861
<b>Kv4</b>	2.304–9.523	1.563–3.650	734–2.200	877–2.010
pCav: predvidena Cav Cav = povprečna koncentracija, merjena v stanju dinamičnega ravnovesja *20 bolnikov je prejelo 200 mg enkrat na dan (200 mg dvakrat na dan 1. dan)				

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

*Invazivna aspergiloza*

V neprimerjalnem preskušanju (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 4, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

**Preglednica 4.** Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Uspešnost po vrstah</b>		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>2</sup> Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste



### *Fusarium spp.*

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itraconazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itraconazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

### *Kromoblastomikoza/micetom*

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella spp.*

### *Kokcidioidomikoza*

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

### *Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)*

Opravljeni sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - *graft-versus-host disease*). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itraconazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itraconazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 5 in 6. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

### **Preglednica 5. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb**

<b>Študija</b>	<b>Peroralna suspenzija posakonazola</b>	<b>Kontrolna skupina<sup>a</sup></b>	<b>Vrednost p</b>
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami</b>			
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>			

1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

### **Preglednica 6. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb**

<b>Študija</b>	<b>Peroralna suspenzija posakonazola</b>	<b>Kontrolna skupina<sup>a</sup></b>
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo</b>		
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %),  $p = 0,048$ ]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ( $p = 0,0354$ ), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ( $p = 0,0209$ ).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299,  $p = 0,0413$ ).

#### Pediatrična populacija

Izkušnje s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih ni.

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so v študiji invazivnih glivnih okužb zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 800 mg/dan. Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je varnostni profil zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899). Varnostni profil zdravila je pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi

farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je farmakokinetični profil videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

#### Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu in vrednosti MIC (AUC/MIC) ter kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo  $\sim 200$ . Posebej pomembno je, da poskušamo zagotoviti, da pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom*, dosežemo največje plazemske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja).

#### Absorpcija

Tablete posakonazola se absorbirajo s srednjo vrednostjo  $t_{\max}$  od 4 do 5 ur in imajo po enkratnem in večkratnih odmerkih do 300 mg odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Po enkratnem odmerku 300 mg posakonazola v tabletah po zelo mastnem obroku sta bili pri zdravih prostovoljcih  $AUC_{0-72 \text{ ur}}$  in  $C_{\max}$  večji kot po uporabi na tešče ( $AUC_{0-72 \text{ ur}}$  51 % in  $C_{\max}$  16 %).

Plazemske koncentracije posakonazola se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo. Razlog za časovno odvisnost pojava ni popolnoma jasen.

#### Porazdelitev

Po uporabi tablet je povprečni navidezni volumen porazdelitve posakonazola 394 l (42 %) in v študijah pri zdravih prostovoljcih sega od 294 do 583 l.

Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine ( $> 98$  %), predvsem na serumski albumin.

#### Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

#### Izločanje

Po uporabi tablet je izločanje posakonazola počasno; povprečni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je 29 ur (razpon od 26 do 31 ur) in povprečni navidezni očistek sega od 7,5 do 11 l/uro. Po uporabi  $^{14}\text{C}$ -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; v urinu se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka ( $< 0,2$  % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 6. dne pri uporabi 300 mg odmerka (enkrat na dan po začetnem odmerku dvakrat na dan 1. dan).

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### Otroci ( $< 18$ let)

Izkušanj s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih ni.

Pri pediatričnih bolnikih so ocenili farmakokinetiko peroralne suspenzije posakonazola. Po uporabi peroralne suspenzije posakonazola 800 mg na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let, ni na voljo. Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja (Cav) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva Cav, doseženi pri odraslih (starih  $\geq 18$  let).

#### *Spol*

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

#### *Starostniki*

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri mlajših in pri starejših bolnikih primerljiva. V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki, zato geriatričnim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Rasa*

O uporabi tablet posakonazola pri različnih rasah ni dovolj podatkov.

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in  $C_{\max}$  posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

#### *Telesna masa*

Farmakokinetično modeliranje z obliko peroralnih tablet kaže, da je lahko izpostavljenost posakonazolu manjša pri bolnikih, ki tehtajo več kot 120 kg. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Bolniki, zlasti tisti, ki prejema posakonazol po presaditvi hematopoetskih celic in imajo majhno telesno maso (< 60 kg), imajo večjo verjetnost za povečane koncentracije posakonazola v plazmi in jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

#### *Okvara ledvic*

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ( $n = 18$ , očistek kreatinina  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ( $n = 6$ , očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

#### *Okvara jeter*

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3- do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opažali tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opažali supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so  $\geq 3$  mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opažali funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opažali pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,5-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,1-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opažali pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,1-krat oz. 8,5-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so ti učinki na razmnoževanje šтели za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza (E463)  
silicijev dioksid dentalnega tipa  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

Obloga tablete  
polivinilalkohol  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete so pakirane v pretisni omot iz PVC/poliklorotrifluoroetilen laminata z aluminijasto folijo, skozi katero se potisne tableta.

Noxafil gastrorezistentne tablete so pakirane v pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 24 (2 x 12) ali 96 (8 x 12) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.

En mililiter vsebuje 18 mg posakonazola.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 462 mg (20 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
bistra, brezbarvna do rumena tekočina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil peroralna suspenzija.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.



### Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi za peroralno uporabo (Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete in 40 mg/ml peroralna suspenzija). Prehod na peroralno uporabo je priporočljiv takoj, ko to dopušča bolnikovo stanje (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

### **Preglednica 1.** Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b> (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	Začetni odmerek 300 mg zdravila Noxafil dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	Začetni odmerek 300 mg zdravila Noxafil dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z AML ali MDS je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm <sup>3</sup> .

Zdravilo Noxafil je treba dajati po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus. Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru. Če je zdravilo dano po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut (glejte poglavji 4.8 in 6.6).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) je treba pričakovati kopičenje intravenskega vehikla, natrijevega sulfobutyletra betaciklodekstrina (SBECD). Pri teh bolnikih je treba uporabljati peroralne oblike zdravila Noxafil, razen če ocena razmerja koristi in tveganja za posameznega bolnika upravičuje uporabo zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje. Pri teh bolnikih je treba natančno kontrolirati koncentracijo kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Zaradi predkliničnih zadržkov v zvezi z varnostjo (glejte poglavje 5.3) se zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.

### Način uporabe

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6). Zdravilo Noxafil je treba dajati po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski (i.v.) infuziji približno 90 minut (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.

Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru. Če je zdravilo dano po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut, da se zmanjša verjetnost reakcij na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju zdravila Noxafil bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

#### Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Spremljanje bolnikov s hudo okvaro ledvic

Zaradi razlik v izpostavljenosti je treba bolnike s hudo okvaro ledvic skrbno spremljati glede prebijajočih (breakthrough) glivnih okužb (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Noxafil pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje z zdravilom Noxafil.

#### Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte

poglavji 4.3 in 4.5). Zdravilo Noxafil je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Pri bolnikih je bila povprečna največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) po uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje 4-krat večja kot po uporabi peroralne suspenzije. Večjega vpliva na interval QTc ni mogoče izključiti. Posebna previdnost se priporoča v primerih, ko se posakonazol uporablja po periferni poti, kajti zaradi priporočenega časa infundiranja (30 minut) se  $C_{max}$  lahko dodatno poveča.

#### Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Pri nekaterih bolnikih se lahko koncentracija posakonazola v plazmi po njegovi uporabi sčasoma poveča (glejte poglavje 5.2). Trenutno je na voljo malo podatkov o varnosti pri večji izpostavljenosti zdravilu po uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje.

#### Tromboembolični dogodki

Obstaja potencialno tveganje tromboemboličnih dogodkov pri uporabi posakonazola v obliki intravenskega koncentrata za raztopino za infundiranje, vendar ga v kliničnih študijah niso opazili. V kliničnih preskušanjih so opazili tromboflebitis. Potrebno je biti pozoren na pojav kakršnega koli znaka ali simptoma tromboemboličnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

### Vsebnost natrija

Ena viala zdravila Noxafil vsebuje 462 mg (20 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih med uporabo peroralne suspenzije ali zgodnje oblike tablet posakonazola. Vsa medsebojna delovanja s posakonazolom v peroralni suspenziji razen tistih, ki vplivajo na absorpcijo posakonazola (zaradi pH v želodcu ali motilitete želodca), so pomembna tudi za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje.

### Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

#### *Fosamprenavir*

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se  $C_{max}$  in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

#### *Fenitoin*

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

### Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)*

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v

plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

#### *Alkaloidi ergot*

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)*

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

#### *Alkaloidi vinke*

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivičnega zdravljenja.

#### *Rifabutin*

Po peroralni uporabi je posakonazol povečal  $C_{max}$  rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

#### *Sirolimus*

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala  $C_{max}$  sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

#### *Ciklosporin*

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije

ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek ciklosporina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

#### *Takrolimus*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek takrolimusa je treba prilagoditi, kot je potrebno.

#### *Zaviralci proteaze HIV*

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

#### *Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4*

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala  $C_{max}$  peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur. Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

#### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)*

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

#### *Digoksin*

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

#### *Sulfonilsečnine*

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

### Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (2,8-krat tolikšna izpostavljenost, kot je dosežena z intravenskim odmerkom 300 mg pri človeku) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (3,4-krat tolikšna izpostavljenost kot z intravenskim odmerkom 300 mg pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je potrebna previdnost.

## **4.8 Neželeni učinki**

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje so raziskali pri bolnikih z AML ali MDS in pri bolnikih s HSCT, vendar le pri tistih, ki so imeli bolezen presadka proti gostitelju (GVHD) ali tveganje zanjo. Najdaljša izpostavljenost zdravilu v koncentratu za raztopino za infundiranje je bila krajša kot izpostavljenost zdravilu v obliki peroralne suspenzije. Plazemska izpostavljenost zdravilu iz raztopine za infundiranje je bila večja od tiste, ki so jo opazili pri peroralni suspenziji. Večje pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče izključiti.

### Povzetek varnostnega profila

#### *Varnost posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje*

V prvotnih študijah pri zdravih prostovoljcih je uporabo enkratnega odmerka posakonazola, infundiranega v 30 minutah po perifernem venskem katetru, spremljala 12 % pojavnost reakcij na mestu infundiranja (4 % pojavnost tromboflebitisa). Večkratni odmerki posakonazola, uporabljeni po perifernem venskem katetru, so bili povezani s tromboflebitisom (pojavnost 60 %). Zato so v poznejših študijah posakonazol dajali po centralnem venskem katetru. Če centralni venski kateter ni bil na voljo, so bolniki lahko dobili enkratno 30-minutno infuzijo po perifernem venskem katetru. Če periferno infundiranje traja več kot 30 minut, to poveča pojavnost reakcij na mestu infundiranja in tromboflebitisa.

Varnost posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje so v kliničnih preskušanjih ocenili pri 268 bolnikih. Bolnike so vključili v neprimerjalno preskušanje farmakokinetike in varnosti posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, uporabljenega za antimikotično profilakso (študija 5520). Enajst bolnikov je dobilo enkratni odmerek 200 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, 21 bolnikov je dobivalo dnevni odmerek 200 mg mediano 14 dni,

237 bolnikov pa je dobivalo dnevni odmerek 300 mg mediano 9 dni. Podatkov o varnosti za več kot 28-dnevno uporabo ni. Podatkov o varnosti pri starejših bolnikih je malo.

Najpogosteje poročani neželeni učinek (> 25 %), ki se je pojavil med intravensko fazo uporabe posakonazola v odmerku 300 mg enkrat na dan, je bila driska (32 %).

Najpogostejši neželeni učinek (> 1 %), ki je povzročil prekinitvev uporabe posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v odmerku 300 mg enkrat na dan, je bila AML (1 %).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost.

#### **Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti\***

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Pogosti: Občasni: Redki:	nevtropenija trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
<b>Bolezni imunskega sistema</b> Občasni: Redki:	alergijska reakcija preobčutljivostna reakcija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b> Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b> Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija
<b>Bolezni živčevja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevzija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
<b>Očesne bolezni</b> Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> Redki:	okvara sluha
<b>Srčne bolezni</b> Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT <sup>§</sup> , nenormalen elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt



<b>Žilne bolezni</b> Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, tromboflebitis, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
<b>Bolezni prebavil</b> Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
<b>Bolezni sečil</b> Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, bolečine na mestu infundiranja, flebitis na mestu infundiranja, tromboza na mestu infundiranja, vnetje sluznice edem jezika, edem obraza
<b>Preiskave</b> Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

\* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami in koncentratom za raztopino za infundiranje.

§ Glejte poglavje 4.4.

### Opis izbranih neželenih učinkov

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med spremljanjem v obdobju trženja so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje ni.

Med kliničnimi preskušnji niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02A C04.

#### Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 $\alpha$ -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

#### Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

#### Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - *susceptible*); odporni (R - *resistant*)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste *Candide*.

#### Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravljenj naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

#### Klinične izkušnje

##### Povzetek premostitvene študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje

Študija 5520 je bila neprimerjalna, multicentrična študija za oceno farmakokinetičnih lastnosti, varnosti in prenašanja posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje.

Študija 5520 je zajela skupno 279 preiskovancev, vključno z 268, ki so dobili vsaj en odmerek posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje. Kohorta 0 je bila namenjena za oceno prenašanja enkratnega odmerka posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, uporabljenega po centralni liniji.

Populacija preiskovancev za kohorti 1 in 2 je obsegala bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija. V kohortah 1 in 2 so ocenili skupini z dvema različnima odmerjanjema: 200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan (kohorta 1) ter 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan (kohorta 2).

Populacija preiskovancev v kohorti 3 je vključevala: 1) bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija, oziroma 2) bolnike, ki so imeli opravljeno presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT) in so prejeli imunosupresivno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje GVHD. Te vrste bolnikov so predhodno preučevali v ključnem kontroliranem preskušanju peroralne suspenzije posakonazola. Na podlagi rezultatov o farmakokinetiki in varnosti v kohortah 1 in 2 so vsi preiskovanci v kohorti 3 dobili 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan.

Povprečna starost celotne populacije je bila 51 let (razpon 18-82 let), 95 % je bilo belcev, največja etnična skupina ni bila hispanskega oziroma latinskega porekla (92 %), 55 % je bilo moških. Primarni razlog zdravljenja v študiji sta bila ob vstopu v študijo AML ali MDS pri 155 (65 %) preiskovancih in HSCT pri 82 (35 %) preiskovancih.

Zaporedne farmakokinetične vzorce so vzeli 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja 14. dan vsem preiskovancem v kohorti 1 in 2 ter 10. dan podskupini preiskovancev v kohorti 3. Ta zaporedna farmakokinetična analiza je pokazala, da je 94 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkrat na dan, v stanju dinamičnega ravnovesja doseglo Cav od 500 do 2.500 ng/ml [Cav je bila povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja, izračunana kot AUC/odmerni interval (24 ur)]. Ta izpostavljenost je bila izbrana glede na farmakokinetiko/farmakodinamiko peroralne suspenzije posakonazola. Preiskovanci, ki so dobivali 300 mg enkrat na dan, so v stanju dinamičnega ravnovesja dosegli povprečno Cav 1.500 ng/ml.

## Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

### *Invazivna aspergiloza*

V neprimerjalnem preskušanju zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itrakonazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 3, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

**Preglednica 3.** Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Uspešnost po vrstah</b>		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

### *Fusarium* spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

### *Kromoblastomikoza/micetom*

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

### *Kokcidiodomikoza*

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

### *Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)*

Opravljene sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

<sup>3</sup>Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - *graft-versus-host disease*). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itrakonazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 4 in 5. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

**Preglednica 4.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>	Vrednost p
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami</b>			
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

**Preglednica 5.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo</b>		
<b>Obdobje zdravljenja<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>c</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %),  $p = 0,048$ ]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ( $p = 0,0354$ ), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ( $p = 0,0209$ ).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299,  $p = 0,0413$ ).

Pediatrična populacija

Izkušenj s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje pri pediatričnih bolnikih ni.

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so v študiji invazivnih glivnih okužb zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 800 mg/dan. Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je varnostni profil zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899). Varnostni profil zdravila je pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je farmakokinetični profil videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu in vrednosti MIC (AUC/MIC) ter kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo  $\sim 200$ . Posebej

pomembno je, da poskušamo zagotoviti, da pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom*, dosežemo največje plazemske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja).

#### Porazdelitev

Po uporabi 300 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v 90 minutah je bila povprečna največja koncentracija na koncu infundiranja 3.280 ng/ml (74 % KV). Farmakokinetika posakonazola je v območju terapevtskih odmerkov (od 200 do 300 mg) sorazmerna odmerku tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju. Volumen porazdelitve posakonazola je 261 l, kar kaže na zunajžilno porazdelitev.

Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

#### Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka posakonazola v peroralni suspenziji.

#### Izločanje

Po uporabi 300 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje je izločanje posakonazola počasno; povprečni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je 27 ur in povprečni očistek 7,3 l/uro. Po uporabi  $^{14}\text{C}$ -posakonazola v obliki peroralne suspenzije se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; v urinu se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 6. dne pri uporabi 300 mg odmerka (enkrat na dan po začetnem odmerku dvakrat na dan 1. dan).

Plazemske koncentracije posakonazola so se po uporabi enkratnega odmerka posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v območju 50-200 mg povečale več kot sorazmerno z odmerkom, medtem ko so bila v območju 200-300 mg povečanja odvisna od odmerka.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Otroci (< 18 let)*

Izkušenj s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje pri pediatričnih bolnikih ni (glejte poglavji 4.2. in 5.3).

##### *Spol*

Farmakokinetika posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje je pri moških in ženskah primerljiva.

##### *Starostniki*

Farmakokinetika posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje je pri mlajših in pri starejših bolnikih primerljiva. V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki, zato geriatričnim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

##### *Rasa*

O uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje pri različnih rasah ni dovolj podatkov.

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in  $C_{\text{max}}$  posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

### *Telesna masa*

Farmakokinetično modeliranje z obliko peroralnih tablet kaže, da je lahko izpostavljenost posakonazolu manjša pri bolnikih, ki tehtajo več kot 120 kg. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Bolniki z majhno telesno maso (< 60 kg) imajo večjo verjetnost za povečane koncentracije posakonazola v plazmi in jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

### *Okvara ledvic*

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic (n = 18, očistek kreatinina  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (n = 6, očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. Zaradi variabilne izpostavljenosti je treba bolnike s hudo okvaro ledvic skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb (glejte poglavje 4.2).

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje, vendar pa specifične študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje niso bile izvedene.

### *Okvara jeter*

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3 - do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje, vendar pa specifične študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje niso bile izvedene.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so  $\geq 3$  mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opazili funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,9-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku z uporabo 300 mg počasne intravenske infuzije, na elektrokardiogramih (vključno z



intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,2-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,2-krat oz. 8,9-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

V 1-mesečni študiji ponavljajočih se odmerkov so pri opicah opazili pojavnost trombusov/embolusov v pljučih, ki ni bila povezana z odmerkom. Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predklinični študiji intravenske uporabe posakonazola pri zelo mladih psih (ki so zdravilo prejeli v starosti od 2 do 8 tednov) so pri živalih, ki so dobivale zdravilo, opazili večjo pojavnost povečanja možganskih prekatov kot pri sočasni kontrolni živali. Po nadaljnjem 5-mesečnem obdobju brez zdravila med kontrolno skupino živali in skupino, ki je dobivala zdravilo, niso opazili razlike v pojavnosti povečanja možganskih prekatov. Psi, ki se jim je pojavila ta sprememba, niso imeli nevroloških, vedenjskih ali razvojnih nepravilnosti. Podobne spremembe niso ugotovili med peroralno uporabo posakonazola pri juvenilnih psih (starih od 4 dni do 9 mesecev). Klinični pomen tega izsledka ni znan, zato uporaba posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutileter betaciklodekstrin (SBECD)  
dinatrijev edetat  
klorovodikova kislina [za prilagoditev pH]  
natrijev hidroksid [za prilagoditev pH]  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Noxafil se ne sme razredčiti z:

raztopino Ringerjevega laktata
5 % glukoze z raztopino Ringerjevega laktata
4,2 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, ko je pripravljeno. Če ni uporabljeno takoj, je mogoče raztopino shranjevati do 24 ur, shranjeno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijasto zaporo; viala vsebuje 16,7 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za dajanje zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje

- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Noxafil ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično prenesite 16,7 ml posakonazola v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje od 150 ml do 283 ml kompatibilne mešanice topila (glejte spodaj seznam topil), odvisno od končne koncentracije, ki jo je treba doseči (naj ne bo nižja od 1 mg/ml in naj ne presega 2 mg/ml).
- Zdravilo dajte po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.
- Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru v količini, s katero se doseže koncentracija približno 2 mg/ml. Če je zdravilo uporabljeno po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut.  
**Opomba: V kliničnih preskušanjih je večkratno periferno infundiranje v isto veno povzročilo reakcije na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).**
- Zdravilo Noxafil je samo za enkratno uporabo.

Po isti intravenski liniji (ali kanili) kot zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je hkrati mogoče infundirati naslednja zdravila:

amikacinijev sulfat
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminijev klorid
famotidin
filgrastim
gentamicinijev sulfat
hidromorfonijev klorid
kalijev klorid
kasporfungin
levofloksacin
lorazepam
meropenem
mikafungin
morfinijev sulfat
noradrenalinijev bitartrat

vankomicinijev klorid
-----------------------

Zdravil, ki niso navedena na zgornjem seznamu, se ne sme dajati skupaj z zdravilom Noxafil po isti intravenski liniji (ali kanili).

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev. Barva raztopine zdravila Noxafil je v območju od brezbarvne do blede rumene. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila Noxafil se ne sme razredčiti z:

raztopino Ringerjevega laktata
5 % glukozo z raztopino Ringerjevega laktata
4,2 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena spodaj:

5 % glukoza v vodi  
0,9 % natrijev klorid  
0,45 % natrijev klorid  
5 % glukoza in 0,45 % natrijev klorid  
5 % glukoza in 0,9 % natrijev klorid  
5 % glukoza in 20 mEq KCl

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/05/320/004      1 viala

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi tekočo glukozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena 105 ml steklenička peroralne suspenzije.  
odmerna žlička

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Noxafil peroralna suspenzija NI medsebojno zamenljiva z Noxafil tabletami.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zdravilo, ki preostane štiri tedne po odprtju stekleničke, zavržite.



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/320/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Noxafil

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA STEKLENIČKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi tekočo glukozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

105 ml  
peroralna suspenzija

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zdravilo, ki preostane štiri tedne po odprtju stekleničke, zavržite.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/320/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

24 gastrorezistentnih tablet  
96 gastrorezistentnih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Noxafil tablete NISO medsebojno zamenljive z Noxafil peroralno suspenzijo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

noxafil tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete  
posakonazol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.  
En mililiter vsebuje 18 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev sulfobutileter betaciklodekstrin (SBECD), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), voda za injekcije  
Vsebuje natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po razredčenju  
viala za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/05/320/004      1 viala

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. INFORMACIJE V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Noxafil 300 mg sterilen koncentrat  
posakonazol  
intravenska uporaba po razredčenju

**2. NAČIN UPORABE**

Glejte navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija posakonazol

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil
3. Kako jemati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso učinkovala ali ste jih morali nehati jemati:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili končati;
- okužb v predelu ust ali žrela (znane pod imenom "sor"), ki jih povzroča gliva *Candida* in katere predhodno še niso bile zdravljene.

To zdravilo se lahko uporabi tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih, ki imajo veliko tveganje za takšne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil

### Ne jemljite zdravila Noxafil:

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali kakšen statin, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglivno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol.
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi.
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti lahko zmanjšata učinkovitost tega zdravila.
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc.
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje.
- če imate zelo počasno bitje srca.
- če imate kakšno motnjo srčnega ritma.
- če imate kakšne težave s koncentracijo kalija, magnezija ali kalcija v krvi.
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Če se med jemanjem zdravila Noxafil pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti lahko preprečita pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati pri otrocih (starih 17 let ali manj).

### Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### Ne jemljite zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij)
- astemizol (za zdravljenje alergij)
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem)
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni)
- halofantrin (za zdravljenje malarije)
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi; to lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro.
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila in tveganje je lahko večje, če takšna zdravila jemljete skupaj z zdravilom Noxafil. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina.
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov, med njimi fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon.
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje količine želodčne kisline, kot so cimetidin in ranitidin ali omeprazol ter podobna zdravila, ki jih imenujemo zaviralci protonske črpalke.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

#### **Zdravilo Noxafil skupaj s hrano in pijačo**

Da se izboljša absorpcija posakonazola ga, kadar koli je le mogoče, vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka (glejte poglavje 3 "Kako jemati zdravilo Noxafil"). Ni podatkov o vplivu alkohola na posakonazol.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Noxafil. Če ste noseči, ne jemljite zdravila Noxafil, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Noxafil vsebuje glukozo**

Zdravilo Noxafil vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml suspenzije. Tega zdravila ne smete jemati, če imate motnjo, imenovano malabsorpcija glukoze in galaktoze. To količino glukoze upoštevajte, če morate iz kakršnega koli razloga paziti na vnos sladkorja.

## **3. Kako jemati zdravilo Noxafil**

Ne preidite na jemanje Noxafil tablet, če jemljete Noxafil peroralno suspenzijo, in obratno, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko pride do pomanjkanja učinkovitosti ali povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik bo spremljal vaš odziv in stanje in tako ugotovil, kako dolgo morate jemati zdravilo Noxafil in ali je potrebna kakšna sprememba dnevnega odmerka.

Spodnja preglednica prikazuje priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja glede na vrsto okužbe, ki jo imate. Zdravnik vam lahko odmerek in trajanje zdravljenja individualno prilagodi. Brez posvetovanja z zdravnikom si odmerka ali režima zdravljenja ne smete spreminjati sami.

Če je le mogoče, posakonazol vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka.

<b>Indikacija</b>	<b>Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja</b>
Zdravljenje rezistentnih glivnih okužb ( <i>invazivna aspergiloza, fusarioza, kromoblastomikoza/micetom, kokcidioidomikoza</i> )	Priporočeni odmerek je 200 mg (ena polna 5 ml žlička) štirikrat na dan. Druga možnost je, če vam tako svetuje zdravnik, da zaužijete po 400 mg (dve polni 5 ml žlički) suspenzije dvakrat na dan, če imate možnost, da ta dva odmerka vzamete med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka.
Prvo zdravljenje sora	Prvi dan zdravljenja zaužijte enkrat 200 mg (eno polno 5 ml žličko). Potem jemljite po 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan.
Preprečevanje resnih glivnih okužb	Jemljite 200 mg (eno polno 5 ml žličko) trikrat na dan.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Noxafil, kot bi smeli**

Če vas skrbi, da ste morda zaužili preveč zdravila, nemudoma pokličite zdravnika ali zdravstvenega delavca.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Noxafil**

Če ste izpustili odmerek zdravila, ga zaužijte takoj, ko se spomnite, in potem nadaljujte z jemanjem zdravila kot prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, tega vzemite ob rednem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi)
- alergijska reakcija

### **Drugi neželeni učinki**

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

#### Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaj
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

#### Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe

- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitve preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnjenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati



- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa; med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom

Nekateri bolniki so po jemanju zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti; pogostnost tega ni znana.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Noxafil**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne zamrzujte.
- Če vam več kot štiri tedne po prvem odprtju stekleničke v njej ostane še nekaj suspenzije, tega zdravila ne smete več uporabljati. Stekleničko z morebitno preostalo suspenzijo vrnite v lekarno.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Noxafil

- Učinkovina v zdravilu Noxafil je posakonazol. En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 40 miligramov posakonazola.
- Pomožne snovi v suspenziji so polisorbit 80, simetikon, natrijev benzoat (E211), natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, glicerol, ksantanski gumi, tekoča glukoza, titanov dioksid (E171), umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilni alkohol in propilenglikol, in prečiščena voda.

### Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja

Noxafil je bela 105 ml peroralna suspenzija z okusom češnje, pakirana v stekleničke iz rjavega stekla. Vsaki steklenički je priložena odmerna žlička za odmerjanje 2,5 in 5 ml peroralne suspenzije.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

#### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete posakonazol

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil
3. Kako jemati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso učinkovala ali ste jih morali nehati jemati:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili končati.

To zdravilo se lahko uporabi tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih, ki imajo veliko tveganje za takšne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil

### Ne jemljite zdravila Noxafil:

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje alkaloide ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali kakšen statin, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglivno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol.
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi.
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti lahko zmanjšata učinkovitost tega zdravila.
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc.
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje.
- če imate zelo počasno bitje srca.
- če imate kakšno motnjo srčnega ritma.
- če imate kakšne težave s koncentracijo kalija, magnezija ali kalcija v krvi.
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Če se med jemanjem zdravila Noxafil pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti lahko preprečita pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati pri otrocih (starih 17 let ali manj).

### Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### Ne jemljite zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij)
- astemizol (za zdravljenje alergij)
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem)
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni)
- halofantrin (za zdravljenje malarije)
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi; to lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro.
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila in tveganje je lahko večje, če takšna zdravila jemljete skupaj z zdravilom Noxafil. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina.
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov, med njimi fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon.
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitvev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Noxafil. Če ste noseči, ne jemljite zdravila Noxafil, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Noxafil**

Ne preidite na jemanje Noxafil tablet, če jemljete Noxafil peroralno suspenzijo, in obratno, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko pride do pomanjkanja učinkovitosti ali povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila morate vzeti**

Običajen odmerek je 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato pa 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja je lahko odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, in ga lahko zdravnik individualno prilagodi za vas. Ne prilagajajte odmerka in ne spreminjajte sheme svojega zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto zaužijte celo z nekaj vode.
- Tablete ne smete zdrobiti, žvečiti, prelomiti ali raztopiti.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Noxafil, kot bi smeli**

Če menite, da ste vzeli preveč zdravila Noxafil, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Noxafil**

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte jemanje po svojem običajnem urniku.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska



- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi)
- alergijska reakcija

### **Drugi neželeni učinki**

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

#### Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaj
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

#### Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitve preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)

- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnjenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa; med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid

- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom

Nekateri bolniki so po jemanju zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti; pogostnost tega ni znana.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Noxafil**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Noxafil**

Učinkovina v zdravilu Noxafil je posakonazol. Ena tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

Druge sestavine zdravila so: hipromeloza acetat sukcinat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), silicijev dioksid dentalnega tipa, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja**

Noxafil gastrorezistentne tablete so rumene, obložene tablete v obliki kapsule ter imajo na eni strani vtisnjeno oznako "100"; pakirane so v pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 24 (2 x 12) ali 96 (8 x 12) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje posakonazol

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Noxafil
3. Kako uporabljati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Zdravilo Noxafil se uporablja za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

Zdravilo Noxafil deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso učinkovala ali ste jih morali nehati jemati:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itraconazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itraconazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itraconazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itraconazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili končati.

Zdravilo Noxafil se lahko uporabi tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih, ki imajo veliko tveganje za takšne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Noxafil

### Ne uporabljajte zdravila Noxafil:

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali kakšen statin, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin.

Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglavno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol.
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med uporabo zdravila Noxafil opravljati preiskave krvi.
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc.
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje.
- če imate zelo počasno bitje srca.
- če imate kakšno motnjo srčnega ritma.
- če imate kakšne težave s koncentracijo kalija, magnezija ali kalcija v krvi.
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati zdravilo Noxafil.

### Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme uporabljati pri otrocih (starih 17 let ali manj).

### Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij)
- astemizol (za zdravljenje alergij)
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem)
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma)
- halofantrin (za zdravljenje malarije)
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi; to lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro.
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola.

Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite zdravilo Noxafil.

#### Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila in tveganje je lahko večje, če takšna zdravila jemljete skupaj s posakonazolom. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina.
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov, med njimi fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon.
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Noxafil.

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Če ste noseči, zdravila Noxafil ne smete prejeti, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med uporabo zdravila Noxafil uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med uporabo zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z zdravilom Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med uporabo zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.



### **Zdravilo Noxafil vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 462 mg (20 mmol) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Noxafil**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 300 mg dvakrat na dan prvi dan in nato 300 mg enkrat na dan.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje bosta farmacevt ali medicinska sestra razredčila na ustrezno koncentracijo.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje bo vedno pripravil in vam ga dal zdravstveni delavec.

Zdravilo Noxafil boste dobili:

- po plastični cevki, nameščeni v veno (intravenska infuzija),
- običajno v času 90 minut.

Trajanje zdravljenja je lahko odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, ali od tega, koliko časa vaš imunski sistem ne deluje pravilno. Zdravnik vam lahko trajanje zdravljenja individualno prilagodi. Ne prilagajajte odmerka in ne spreminjajte sheme svojega zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

#### **Če je bil odmerek zdravila Noxafil pozabljen**

Ker boste zdravilo dobivali pod natančnim zdravniškim nadzorom, ni verjetno, da bi bil kakšen odmerek pozabljen. A če se vam zdi, da je bil odmerek pozabljen, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

**Ko zdravnik konča zdravljenje z zdravilom Noxafil, vam to ne sme povzročiti nobenih učinkov.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Resni neželeni učinki**

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi)
- alergijska reakcija

## **Drugi neželeni učinki**

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

### Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- oteklost, pordelost in občutljivost vzdolž vene, v katero ste dobili zdravilo Noxafil
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaj
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

### Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitev preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi

- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost
- vnetje ali bolečine na mestu injiciranja

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa; med znaki so občutek napihnenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože

- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom

Nekateri bolniki so po uporabi zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti; pogostnost tega ni znana.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Noxafil**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Ko je zdravilo pripravljeno, ga je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je raztopino mogoče shranjevati do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (v hladilniku). Zdravilo je samo za enkratno uporabo in vso neporabljeno raztopino je treba zavreči.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Noxafil**

Učinkovina je posakonazol. Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.

Druge sestavine zdravila so: natrijev sulfobutyleter betaciklodekstrin (SBECD), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (koncentrirana), natrijev hidroksid, voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja**

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do rumena tekočina. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Zdravilo je na voljo v stekleni viali za enkratno uporabo, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijsko zaporo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : 0800 38 693 (+32 (0)2 776 62 11)  
dpoc\_belux@merck.com

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

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

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

**France**  
MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za dajanje zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje

- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Noxafil ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično prenesite 16,7 ml posakonazola v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje od 150 ml do 283 ml kompatibilne mešanice topila (glejte spodaj seznam topil), odvisno od končne koncentracije, ki jo je treba doseči (naj ne bo nižja od 1 mg/ml in naj ne presega 2 mg/ml).
- Zdravilo dajte po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.
- Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru v količini, s katero se doseže koncentracija približno 2 mg/ml. Če je zdravilo uporabljeno po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut.  
**Opomba: V kliničnih preskušanjih je večkratno periferno infundiranje v isto veno povzročilo reakcije na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).**
- Zdravilo Noxafil je samo za enkratno uporabo.

Po isti intravenski liniji (ali kanili) kot zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je hkrati mogoče infundirati naslednja zdravila:

amikacinijev sulfat
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminijev klorid
famotidin
filgrastim
gentamicinijev sulfat
hidromorfonijev klorid
kalijev klorid
kaspofungin
levofloksacin
lorazepam
meropenem
mikafungin
morfinijev sulfat
noradrenalinijev bitartrat
vankomicinijev klorid

Zdravil, ki niso navedena na zgornjem seznamu, se ne sme dajati skupaj z zdravilom Noxafil po isti intravenski liniji (ali kanili).

Raztopino za infundiranje je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev. Barva raztopine zdravila Noxafil je v območju od brezbarvne do blede rumene. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila Noxafil se ne sme razredčiti z:

raztopino Ringerjevega laktata
5 % glukoze z raztopino Ringerjevega laktata
4,2 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena spodaj:

5 % glukoza v vodi

0,9 % natrijev klorid

0,45 % natrijev klorid

5 % glukoza in 0,45 % natrijev klorid

5 % glukoza in 0,9 % natrijev klorid

5 % glukoza in 20 mEq KCl