

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazol tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény hozzávetőlegesen 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A készítmény 10 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A készítmény legfeljebb 1,25 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A készítmény legfeljebb 24,75 mg propilén-glikolt (E1520) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Fehér szuszpenzió

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Noxafil belsőleges szuszpenzió a következő gombafertőzések kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re vagy itraconazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itraconazolra rezisztens, illetve akik az itraconazolra nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itraconazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Oropharyngealis candidiasis: Elsővonalbeli kezelésként olyan betegeknél, akiknek súlyos a betegsége, vagy akiknek legyengült az immunrendszere, és akiknél a helyi kezeléstől nem várható jó eredmény.

Rezisztencia akkor állapítható meg, ha a terápiás dózisban legalább 7 napon át adott hatásos antifungális kezelés mellett a fertőzés rosszabbodik, vagy nem javul.

A Noxafil belsőleges szuszpenzió javallott továbbá invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknek:

- Olyan betegeknek, akik akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) miatt remisszió-indukció kemoterápiában részesülnek, mely várhatóan elhúzódó neutropeniához vezet, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata;
- Haemopoeticus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik graft versus host reakció miatt nagy dózisu immunszuppresszív kezelést kapnak, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Noxafil tabletta és a Noxafil felsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással.

A tabletta és a felsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással, mert a két gyógyszerforma adásának gyakorisága, étellel való alkalmazhatósága és elért plazmakoncentrációja különbözik. Ezért mindegyik gyógyszerformánál a specifikus adagolási javaslatot kell követni.

A kezelést a gombafertőzések kezelésében, illetve a pozakonazol profilaktikus javallatát képező nagy kockázatú betegek szupportív terápiájában jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

A Noxafil 100 mg-os gyomornedv-ellenálló tabletta és 300 mg-os oldatos infúzióhoz való koncentrátum formájában is hozzáférhető. A Noxafil felsőleges szuszpenzió helyett a Noxafil tabletta a választandó gyógyszerforma a plazmakoncentráció optimalizálásához és általában a magasabb plazma gyógyszer-expozíció biztosításához.

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Javasolt dózis indikációk szerint

Javallat	Dózis és kezelési időtartam (lásd 5.2 pont)
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/az első vonalbeli kezelésre intoleráns IGF-es betegek	200 mg (5 ml) naponta négyszer. Azoknak a betegeknek, akik tolerálják az ételt vagy a tápszert, naponta kétszer 400 mg (10 ml) adható, étkezés, illetve tápszert adása közben vagy közvetlenül azt követően. A kezelés időtartama az alaptergység súlyosságától, az immunszuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Oropharyngealis candidiasis	200 mg (5 ml) telítő adag egy alkalommal az első napon, majd 100 mg (2,5 ml) naponta egyszer 13 napon keresztül. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Noxafil minden egyes adagját étkezés, illetve azoknak a betegeknek, akik nem tudnak ételt fogyasztani, tápszert adása közben vagy közvetlenül azt követően kell beadni.
Invazív gombafertőzés megelőzése	200 mg (5 ml) naponta háromszor. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Noxafil minden egyes adagját étkezés, illetve azoknak a betegeknek, akik nem tudnak ételt fogyasztani, tápszert adása közben vagy közvetlenül azt követően kell beadni. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunszuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Noxafil profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám mm ³ -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig folytatni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A károsodott veseműködés a pozakonazol farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja, a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás (beleértve a krónikus májbetegség Child-Pugh C stádiumát is) pozakonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozó, korlátozott adatok a normál májműködésű

betegeknél mérthez képest emelkedett plazma-expozíciót mutatnak, ez azonban nem indokolja a dózismódosítás szükségességét (lásd 4.4 és 5.2 pont). A magasabb plazma-expozíció lehetősége miatt elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A belsőleges szuszpenzió az alkalmazás előtt alaposan felrázandó.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadás ergot-alkaloidokkal (lásd 4.5 pont).

Együttadás a CYP3A4 szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal, halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Együttadás a HMG-KoA-reduktázinhibitor szimvasztatinnal, lovasztatinnal és atorvasztatinnal (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

A pozakonazol és az egyéb azoltípusú antifungális szerek közötti keresztérzékenységre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Elővigyázatosság szükséges, ha a Noxafil olyan betegeknek rendelik, akik túlérzékenyek más azolszármazékokra.

Májtoxicitás

Májreakciókról (pl. enyhe vagy közepes fokú emelkedés a GPT, GOT (ALAT, ASAT), alkalikus foszfátáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt.

A pozakonazol májkárosodásban szenvedő betegeknél a korlátozott klinikai tapasztalat és annak lehetősége miatt, hogy ezeknél a betegeknél a pozakonazol plazmaszintek emelkedettek lehetnek, csak óvatosan alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májfunkció monitorozása

A májfunkciós eredményeket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és annak ideje alatt ki kell értékelni. Azokat a betegeket, akiknél a Noxafil-kezelés alatt kóros májfunkciós eredmények jelentkeznek, rutinszerűen monitorozni kell a súlyosabb májkárosodás kialakulásának észlelése érdekében. A betegek kezelésének magában kell foglalnia a májfunkció laboratóriumi értékelését (különösen a májfunkciós értékeket és a bilirubinét). Meg kell fontolni a Noxafil leállítását, ha a klinikai jelek és tünetek májbetegség kialakulására utalnak.

QTc-megnyúlás

Néhány azolszármazékkal kapcsolatban a QTc-intervallum megnyúlását észlelték. A Noxafil nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (lásd 4.3 és 4.5 pont). A Noxafil csak óvatosan adható a következő proaritmiás állapotok esetén:

- Veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- Cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség fennállása esetén
- Sinus bradycardia
- Fennálló szimptomás ritmuszavarok
- Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (a 4.3 pontban említettekén túl).

Az elektrolitzavarokat, különösen a kálium-, magnézium- vagy kalciumszintet érintő eltéréseket, a pozakonazol-kezelés előtt és annak ideje alatt monitorozni, és szükség szerint korrigálni kell.

Gyógyszerkölcsonhatások

A pozakonazol a CYP3A4 inhibitora, és kizárólag bizonyos körülmények fennállása esetén alkalmazható a CYP3A4 által metabolizált más gyógyszerekkel folytatott kezelés idején (lásd 4.5 pont).

Midazolám és egyéb benzodiazepinek

Az elnyújtott sedatio és a lehetséges légzésdepresszió kockázata miatt a pozakonazol csak akkor adható együtt bármelyik, a CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinnel (pl.: midazolám, triazolám, alprazolám), ha az valóban szükséges. A CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek dózismódosítása megfontolandó (lásd 4.5 pont).

Vinkrisztin toxicitás

Az azol típusú antifungális szerek – beleértve a pozakonazolt is – vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását neurotoxicitással és egyéb súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve a görcsrohamokat, a perifériás neuropathiát, a nem megfelelő antidiuretikus hormon szekréció szindrómát és a paralyticus ileust is. Az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidot – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Rifamicin antibakteriális szerek (rifampicin, rifabutin), bizonyos antikonvulzánsok (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, primidon), efavirenz és cimetidín

Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazzal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Emésztőrendszeri működészavar

Farmakokinetikai adatok csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre a súlyos emésztőrendszeri működészavarban (mint pl. súlyos hasmenés) szenvedő betegek esetében. A súlyos hasmenéstől, illetve hányástól szenvedő betegeket az áttöréssel járó gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Glükóz

A készítmény hozzávetőlegesen 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban. Ritkán előforduló glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nátrium-benzoát

A készítmény 10 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

Benzil-alkohol

A készítmény legfeljebb 1,25 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban. A benzil-alkohol anafilaktoid reakciót okozhat.

Propilén-glikol

A készítmény legfeljebb 24,75 mg propilén-glikolt (E1520) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra

A pozakonazol UDP glükuronidáción keresztül metabolizálódik (2. fázisú enzimek), és szubsztrátja a P-glikoproteinen (P-gp) keresztül történő kiáramlásnak *in vitro*. Ezért az ezen eliminációs utakat gátló (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin stb.) vagy indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, bizonyos antikonvulzánsok stb.) növelhetik, illetve csökkenthetik a pozakonazol plazmakoncentrációit.

Rifabutin

A rifabutin (300 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} (maximális plazmakoncentráció) és AUC (a plazmakoncentráció – idő görbe alatti terület) értékét 57%-ra, illetve 51%-ra csökkentette. A pozakonazol és a rifabutin, valamint hasonló induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. A pozakonazol hatását a rifabutin plazmaszintjeire lásd alább.

Efavirenz

Az efavirenz (400 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} - és AUC-értékét 45%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és az efavirenz együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

Foszamprenavir

Pozakonazol és foszamprenavir együttes alkalmazása a pozakonazol plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Amennyiben együttes alkalmazás szükséges, az áttöréssel gombafertőzések gondos monitorozása javasolt. A foszamprenavir ismételt adagolása (naponta kétszer 700 mg 10 napon át) a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg egyszer az 1. napon, 200 mg kétszer a 2. napon, aztán naponta kétszer 400 mg 8 napon át) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 21%-kal, illetve 23%-kal csökkentette. Nem ismert a pozakonazol foszamprenavir szintjére gyakorolt hatása, amikor a foszamprenavirt ritonavirrel együtt adják.

Fenitoin

A fenitoin (200 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} és AUC értékét sorrendben 41%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és a fenitoin vagy a hasonló induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, primidon) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

H₂-receptor-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok

A pozakonazol plazmakoncentrációi (C_{max} és AUC) 39%-kal csökkentek, ha a pozakonazol cimetidinnel adták együtt (400 mg naponta kétszer), feltehetően a gyomorsavtermelés csökkenése következtében kialakuló csökkent felszívódás miatt. A pozakonazol H₂-receptor-antagonistákkal történő együttadását, hacsak lehet, kerülni kell. Hasonlóképpen a 400 mg pozakonazol és napi 40 mg ezomeprazol együttes alkalmazása az átlagos C_{max} 46%-os és az AUC 32%-os csökkenését eredményezte a 400 mg pozakonazol önmagában történő alkalmazásához képest. A pozakonazol protonpumpa-inhibitorokkal történő együttadást, hacsak lehet, kerülni kell.

Étel

A pozakonazol felszívódását az étel jelentősen fokozza (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre

A pozakonazol a CYP3A4 hatásos inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttadása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, sziirolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatosság ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttadásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazolt olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan mellékhatásokkal járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a mellékhatásokat szoroson monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell. Számos interakciós vizsgálatot végeztek egészséges önkénteseken, akikben magasabb a pozakonazol expozíciója, szemben a hasonló adaggal kezelt betegekénél. A pozakonazolnak a CYP3A4-szubsztrátra kifejtett hatása betegek esetében valamivel alacsonyabb lehet annál, mint amit egészséges önkénteseken figyeltek meg, és a betegek közötti eltérő pozakonazol-expozíciónak köszönhetően várhatóan eltérő lesz a betegek között. Egy betegen belül is eltérő lehet a pozakonazzal való együttes alkalmazásnak a CYP3A4-szubsztrát plazmaszintjére gyakorolt hatása, kivéve, ha a pozakonazol szigorúan standardizált módon adják az étkezéshez képest, mivel az étkezésnek nagy hatása van a pozakonazol-expozícióra (lásd 5.2 pont).

Terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin és kinidin (CYP3A4-szubsztrátok)

A pozakonazol és a terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin vagy kinidin együttadása ellenjavallt. Az együttadás fokozhatja ezen gyógyszerek plazmaszintjeit, ami QTc-megnyúláshoz és ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

Ergot-alkaloidok

A pozakonazol emelheti az ergot-alkaloidok (ergotamin és dihidroergotamin) plazmaszintjeit, ami ergotizmushoz vezethet. A pozakonazol és az ergot-alkaloidok együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP3A által metabolizált HMG-KoA-reduktázinhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatin és atorvasztatin)

A pozakonazol jelentősen növelheti azoknak a HMG-KoA-reduktázinhibitoroknak a plazmaszintjét, amelyeket a CYP3A4 metabolizál. Ezen HMG-KoA-reduktázinhibitorokkal történő kezelést abba kell hagyni a pozakonazol-kezelés idején, mivel az emelkedett plazmaszinteket rhabdomyolysissel hozták összefüggésbe (lásd 4.3 pont).

Vinka alkaloidok

A vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) többsége a CYP3A4 szubsztrátja. Az azol típusú antifungális szerek, beleértve a pozakonazolt is, vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont). A pozakonazol emelheti a vinka alkaloidok plazmakoncentrációit, ami neurotoxicitást és egyéb súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezért az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidot – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség.

Rifabutin

A pozakonazol a rifabutin C_{max} és AUC értékét 31%-kal, illetve 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttadása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

Szirolimusz

Az ismételt dóziszú pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer, 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 6,7, illetve 8,9-szeresére (tartomány: 3,1-szerestől 17,5-szeresig) emelte egészséges egyéneknél. A pozakonazol szirolimuszra kifejtett hatása a betegekben nem ismert, de a pozakonazol expozíciójának variabilitása miatt a betegekben változékonyság várható. Nem ajánlott a pozakonazol szirolimusszal való együttes alkalmazása, és ezt,

amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a sziirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a sziirolimusz minimális koncentrációját a teljes vérben. Meg kell határozni a sziirolimusz koncentrációját a pozakonazzal történő kezelés elkezdésekor, az együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a sziirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazzal történő együttes alkalmazáskor a sziirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális sziirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megcélozni, és gondosan figyelni kell a panaszokat és a klinikai tüneteket, laboratóriumi paramétereket és szövetbiopsziákat.

Ciklosporin

Stabil ciklosporin-dózist kapó szívtranszplantált betegeknél a naponta egyszer 200 mg-os dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió olyan mértékben emelte a ciklosporin-koncentrációkat, ami dóziscsökkentést tett szükségessé. Klinikai hatásossági vizsgálatok során emelkedett ciklosporin-szintek következtében kialakult súlyos mellékhatásokkal járó eseteket, köztük nephrotoxicitást és egy esetben halálos kimenetelű leukoencephalopathiát jelentettek. A ciklosporin-kezelésben részesülő betegek esetében a pozakonazol-kezelés megkezdésekor a ciklosporin adagját csökkenteni kell (pl. az aktuális adag háromnegyedére). Ezt követően a ciklosporin vérszintjét gondosan monitorozni kell a pozakonazzal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a ciklosporin dózisát szükség szerint kell változtatni.

Takrolimusz

A pozakonazol a takrolimusz (0,05 mg/ttkg egy dózisban) C_{max} és AUC értékét 121%-kal, illetve 358%-kal emelte. A klinikai hatásossági vizsgálatok során kórházi felvételt és/vagy a pozakonazol leállítását szükségessé tevő, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat észleltek. A pozakonazol-kezelés elkezdésekor már takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimusz dózisának csökkentése javasolt (pl. az aktuális dózis kb. egyharmadára). A takrolimusz vérszintjét ezután gondosan monitorozni kell a pozakonazzal történő együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a takrolimusz dózisát szükség szerint kell változtatni.

HIV-proteáz-inhibitorok

Mivel a HIV-proteáz-inhibitorok a CYP3A4-szubsztrátjai, a pozakonazol várhatóan emeli ezen retrovírus elleni készítmények plazmaszintjét. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű alkalmazását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 2,6-szeresével, illetve 3,7-szeresével (tartomány: 1,2-szerestől 26-szorosig) emelkedett. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir, valamint ritonavir (300 mg és 100 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű adását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 1,5-szeresével, illetve 2,5-szeresével (tartomány: 0,9-szerestől 4,1-szeresig) emelkedett. A pozakonazolnak az atazanavirral vagy atazanavirral és ritonavirral történő kezeléshez való hozzáadása a plazma bilirubinszintjének emelkedésével járt együtt. Pozakonazzal történő egyidejű alkalmazáskor javasolt a retrovírus elleni készítmények – melyek a CYP3A4-szubsztrátjai – mellékhatásainak és toxicitásának gyakori monitorozása.

Midazolám és egyéb CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta egyszer 10 napon át) 83%-kal emelte az intravénásan adott midazolám (0,05 mg/kg) expozícióját (AUC) egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban. Egy másik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az ismételt dózisu, pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta kétszer 7 napon át) az intravénásan adott midazolám (0,4 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 1,3-szeresével, illetőleg 4,6-szeresével (tartomány: 1,7-szerestől 6,4-szeresig) emelte. A 7 napon át napi kétszer 400 mg dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió az intravénásan adott midazolám C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 1,6-szeresével, illetőleg 6,2-szeresével (tartomány: 1,6-szerestől 7,6-szeresig) emelte. A pozakonazol mindkét dózisa a szájon át adott midazolám (2 mg egyszeri per os dózis) C_{max} -

és AUC-értékét sorrendben 2,2-szeresével, illetőleg 4,5-szeresével emelte. Ezenkívül egyidejű adagolás idején a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg vagy 400 mg) 3-4 órától mintegy 8-10 órára nyújtotta meg a midazolám átlagos terminális felezési idejét.

Amikor pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt, a szedáció megnyúlásának veszélye miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése (lásd 4.4 pont).

CYP3A4-en keresztül metabolizálódó kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

A kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás gyakori monitorozása javasolt pozakonazol egyidejű alkalmazása során. Szükség lehet a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítására.

Digoxin

Más azolszármazékok alkalmazását összefüggésbe hozták a digoxin-szintek emelkedésével. Tehát a pozakonazol emelheti a digoxin plazmakoncentrációját, ezért a digoxin-szinteket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és leállításakor monitorozni kell.

Szulfonilureák

A glükózkoncentráció csökkent néhány egészséges önkéntesnél, ha a glipizidet együtt adták pozakonazollal. Diabeteses betegeknél glükózkoncentráció monitorozása javasolt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pozakonazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A pozakonazol nem alkalmazható a terhesség alatt, hacsak az anyai előny nem múlja felül egyértelműen a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

A pozakonazol kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). A pozakonazol emberi anyatejbe való kiválasztódását nem vizsgálták. A szoptatást a pozakonazol-kezelés kezdetekor abba kell hagyni.

Termékenység

A pozakonazolnak 180 mg/kg (egészséges önkénteseknél a naponta kétszer 400 mg-os adagolási séma mellett mért dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 1,7-szerese) nem volt hatása a hím patkányok termékenységére, illetve legfeljebb 45 mg/kg (a naponta kétszer 400 mg-os adagolási séma mellett 2,2-szerese) a nőstény patkányok termékenységére. A pozakonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásának felméréséhez nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tekintettel arra, hogy a pozakonazol alkalmazásakor jelentettek olyan mellékhatásokat (pl. szédülés, aluszékonyosság, stb.), melyek potenciálisan befolyásolhatják a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését, ezért elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont több mint 2400 betegen és egészséges önkéntesen, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások közé tartozik a hányinger, a hányás, a hasmenés, a láz és az emelkedett bilirubinszint.

A pozakonazol tablettá biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont 336 betegen és egészséges önkéntesen értékelték. A tablettá biztonságossági profilja a belsőleges szuszpenzióéhoz hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	neutropenia thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia, lépinfarktus haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, haemorrhagia
Immunrendszeri betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	allergiás reakció túlérzékenységi reakció
Endokrin betegségek és tünetek Ritka: Nem ismert:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérumgonadotropin pseudoaldosteronismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori:	elektrolitegyensúly-zavar, étvágytalanság, hypokalaemia, hypomagnesaemia hyperglykaemia, hypoglykaemia
Pszichiátriai kórképek Nem gyakori: Ritka:	szokatlan álmok, zavartság, alvászavar pszichés zavarok, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, dysgeusia konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor, aphasia, insomnia cerebrovascularis törtézés, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nem gyakori: Ritka:	homályos látás, photophobia, csökkent látásélesség diplopia, scotoma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Ritka:	halláskárosodás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Nem gyakori: Ritka:	hosszú QT szindróma [§] , kóros elektrokardiogram [§] , palpitatio, bradycardia, supraventricularis extrasystolia, tachycardia torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés-légzésleállás, szívelégtelenség, myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	hypertonia hypotonia, vasculitis tüdőembólia, mélyvénás trombózis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	köhögés, epistaxis, csuklás, orrdugulás, mellhártyafájdalom, tachypnoe pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	hányinger hányás, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia, székrekedés, anorectalis discomfort érzés pancreatitis, bélgázosság, enteritis, gyomortáji discomfort érzés, böfögés, gastrooesophagealis refluxbetegség, szájüregi oedema gastrointestinalis vérzés, ileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	emelkedett májfunkciós értékek (emelkedett GPT (ALAT), emelkedett GOT (ASAT), emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett GGT) hepatocellularis károsodás, hepatitis, icterus, hepatomegalia, cholestasis, májtoxicitás, abnormális májfunkció májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, csillagnaevusok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	bőrkiütés, pruritus szájfekély, alopecia, dermatitis, erythema, petechiák Stevens–Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei Nem gyakori:	hátfájás, nyakfájás, izom- és csontfájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	menstruációs zavar emlőfájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori:	ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet, mellkasi diszkomfort, gyógyszerintolerancia, remegésérzés, nyálkahártya-gyulladás
Ritka:	nyelvödéma, arcödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nem gyakori:	megváltozott gyógyszerszintek, csökkent foszforszint, abnormális mellkas-röntgen

* A belsőleges oldatnál, a gyomornedv-ellenálló tablettánál és az oldatos infúzióhoz való koncentrátumnál megfigyelt mellékhatások alapján.

§ Lásd 4.4 pont.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió forgalomba hozatalát követő felügyelet kapcsán halálos kimenetelű májkárosodást jelentettek (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazol belsőleges szuszpenziót legfeljebb 1600 mg/nap dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túladagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg pozakonazol belsőleges szuszpenziót vett be naponta kétszer három napon át. A vizsgáló nem észlelt mellékhatást.

A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel. Pozakonazol túladagolás esetén speciális kezelés nem áll rendelkezésre. Szupportív terápia alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gomba elleni szerek, triazolozsármazékok, ATC kód: J02A C04.

Hatásmechanizmus

A pozakonazol gátolja a lanoszterol-14 α -demetiláz enzimet (CYP51), amely az ergoszterol-bioszintézis egyik alapvető lépését katalizálja.

Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatásos: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*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* és *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatásos a *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajokkal szemben; a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókval szemben.

Rezisztencia

Azonosítottak olyan klinikai izolátumokat, amelyek pozakonazollal szemben csökkent érzékenységet mutattak. A rezisztencia fő mechanizmusa a szubsztitúció a célfehérjén, a CYP51-en.

Aspergillus spp-re vonatkozó epidemiológiai határértékek (Cut-off Values) (ECOFF)

A pozakonazolra vonatkozó ECOFF értékeket, amelyek a vad típusú (wild type) populációt a szerzett rezisztenciával rendelkező izolátumoktól megkülönböztetik, az EUCAST módszerrel határozták meg.

EUCAST ECOFF értékek:

- *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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az *Aspergillus* spp. klinikai határértékeinek megállapításához. Az ECOFF értékek nem egyenértékűek a klinikai határértékekkel.

Határérték koncentrációk

EUCAST minimális gátló koncentráció (MIC; minimal inhibitory concentration) határérték koncentrációk pozakonazolra [érzékeny (S); rezisztens (R)]:

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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat egyéb *Candida* fajok klinikai határérték koncentrációinak megállapításához.

Kombináció más antifungális szerekkel

A kombinált antifungális kezelések alkalmazása várhatóan nem csökkenti sem a pozakonazol, sem az egyéb kezelések hatásosságát; jelenleg azonban nem áll rendelkezésre arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a kombinációs kezelés további előnyt jelentene.

Farmakokinetikai / farmakodinámiás összefüggések

A MIC értékkel osztott teljes gyógyszer-expozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. *Aspergillus*szal fertőzött betegek esetében a kritikus arány ~200 volt. Az *Aspergillus*szal fertőzött betegeknél különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet és a tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatását).

Klinikai tapasztalat

A pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok összefoglalása

Invazív aspergillosis

A szájon át adott, napi 800 mg, több részletre elosztott pozakonazol belsőleges szuszpenziót az invazív aspergillosis kezelésére olyan betegeknél vizsgálták, akik amfotericin B-re (a liposzómás gyógyszerformákat is beleértve) vagy itrakonazolra rezisztens betegségben szenvedtek, illetve akik intoleránsak voltak ezen gyógyszerekkel szemben, egy nem összehasonlítható, mentő („salvage”) kezelési vizsgálatban (0041. számú vizsgálat). A klinikai kimenetelt egy egészségügyi adatok retrospektív áttekintéséből származó külső kontrollcsoport eredményeivel hasonlították össze. A külső kontrollcsoport 86, a rendelkezésre álló terápiával (lásd az előbbieken) nagyjából ugyanabban az időben és ugyanazokon a helyszíneken kezelt betegből állt, mint a pozakonazollal kezelt betegek. Az

aspergillosis esetek nagy részét mind a pozakonazol-csoportban (88%), mind a külső kontrollcsoportban (79%) a megelőző kezelésre rezisztensnek tekintették.

Amint a 3. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-nál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban nem egy prospektív, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

3. táblázat. A pozakonazol belsőleges szuszpenzió összesített hatásossága invazív aspergillosisban a kezelés végén, külső kontrollcsoporttal összehasonlítva

	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Külső kontrollcsoport
Összesített válasz	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Sikeresség fajonként		
Minden eset mikológiaiilag megerősítve		
<i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

24, igazoltan vagy feltételezhetően fusariosisban szenvedő betegből 11-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 124 napig, legfeljebb 212 napig. Az amfotericin B-t vagy itrakonazol nem toleráló vagy ezekre rezisztens fertőzésben szenvedő tizennyolc betegből hetet a reagálók közé soroltak.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

11 betegből 9-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 268 napig, legfeljebb 377 napig. Ezek közül a betegek közül ötnek volt chromoblastomycosis, amit *Fonsecaea pedrosoi* okozott, és négynek mycetomája, amit főleg *Madurella* fajok okoztak.

Coccidioidomycosis

16 betegből 11-et kezeltek sikeresen (a kiinduláskor észlelt tünetek és jelek teljes vagy részleges megszűnése a kezelés végén) napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval több részre osztva középértéken 296 napig, legfeljebb 460 napig.

Azolérzékeny oropharyngealis candidiasis (OPC) kezelése

Egy randomizált, az értékelő szempontjából vak, kontrollós vizsgálatot végeztek HIV-vel fertőzött betegekben, akiknek azolérzékeny oropharyngealis candidiasis volt (a legtöbb vizsgált betegből a kiinduláskor *C. albicans*-t izoláltak). Az elsődleges hatásossági változó a klinikai siker aránya volt (definíció szerint gyógyulás vagy javulás) 14 napos kezelés után. A betegeket pozakonazol vagy flukonazol belsőleges szuszpenzióval kezelték (mind a pozakonazol, mind a flukonazol a következőképpen adagolták: 100 mg kétszer az első nap, majd 100 mg naponta egyszer 13 napon keresztül).

A fenti vizsgálatból származó klinikai az alábbi 4. táblázat mutatja.

A pozakonazol nem bizonyult kevésbé hatásosnak, mint a flukonazol a klinikai siker arányt tekintve a 14. napon, valamint 4 héttel a kezelés befejezését követően.

¹ Tartalmazza az egyéb, kevésbé gyakori vagy ismeretlen fajokat is

4. táblázat Klinikai siker oropharyngealis candidiasis esetén

Végpont	Pozakonazol	Flukonazol
Klinikai siker arány a 14. napon	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Klinikai siker arány 4 héttel a kezelés befejezése után	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

A klinikai siker arányt meghatározás szerint az értékelés szerint klinikai választ (gyógyulás vagy javulás) mutató esetek és az értékelésre alkalmas összes eset számának hányadosa adta.

Az invazív gombafertőzések (IGF) profilaxisa (316-os és 1899-es vizsgálat)

Két randomizált, kontrolllos, profilaxisvizsgálatot végeztek invazív gombafertőzések kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek körében.

A 316-os egy randomizált, kettős vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol kapszulával (400 mg naponta egyszer) graft versus host (GVH) reakcióban szenvedő, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációban részesült betegek körében. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidenciája volt a randomizációt követő 16. héten, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelés időtartama alatt (a vizsgálati készítmény első adagolásától az utolsó adagolásig + 7 nap). A bevont betegek többségénél (377/600, [63%]) akut 2-es vagy 3-as fokú vagy krónikus extenzív (195/600, [32,5%]) GVH reakció volt a vizsgálat kezdetén. A kezelés átlagos időtartama 80 nap volt a pozakonazol és 77 nap a flukonazol esetében.

Az 1899-es egy randomizált, az értékelő szempontjából vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol belsőleges szuszpenzióval (400 mg naponta egyszer) vagy itrakonazol belsőleges szuszpenzióval (200 mg naponta kétszer) neutropeniás betegek körében, akik akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasiás szindróma miatt citotoxikus kemoterápiában részesültek. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelési időtartam alatt, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a randomizációt követő 100 nap múlva. A leggyakoribb alapbetegség az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia volt (435/602, [72%]). A kezelés átlagos időtartama 29 nap volt a pozakonazol és 25 nap a flukonazol/itrakonazol esetében.

Mindkét profilaxisvizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő infekció. A két vizsgálat eredményeit lásd az 5. és 6. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknél a kontrollcsoporthoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő *Aspergillus* fertőzés.

5. táblázat: Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll ^a	P-érték
Az igazolt/valószínű IGF-es betegek százaléka (%)			
Kezelési időtartam^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Rögzített időtartam^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

6. táblázat: Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll ^a
Az igazolt/valószínű Aspergillosis betegek százaléka (%)		
Kezelési időtartam^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fix időtartam^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

Az 1899-es vizsgálatban szignifikáns csökkenés mutatkozott a bármely okból bekövetkező halálozásban a pozakonazol javára [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a randomizációt követő legfeljebb 100 napig a túlélés valószínűsége a pozakonazol kapók körében szignifikánsan nagyobb volt. Ez a túlélési előny akkor is megmutatkozott, ha az értékelés a bármely okból bekövetkezett halálozást (P= 0,0354), illetve akkor is, ha az IGF-hez kapcsolódó halálozást (P = 0,0209) vette figyelembe.

A 316-os vizsgálatban az összhálaózás hasonló volt (POS, 25%; FLU, 28%); azonban az IGF-hez kapcsolódó halálaózás szignifikánsan alacsonyabb volt a POS-csoportban (4/301) a FLU-csoporttal összehasonlítva (12/299; P= 0,0413).

Gyermekek

Egy invazív gombafertőzéses vizsgálat (0041. számú vizsgálat) során tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 800 mg/nap dózissal. A 16, gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a ≥ 18 éves betegekénél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 600 mg/nap dózissal invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es sz. vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezekben a < 18 éves betegekben hasonlóan mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak a ≥ 18 éves betegekéhez. Egy olyan vizsgálatban (03579. sz. vizsgálat), amelyet 136, 11 hónapos – 17 éves, neutropeniában szenvedő gyermek bevonásával végeztek, akiket naponta háromszori adagra elosztott, legfeljebb 18 mg/ttkg/nap pozakonazol belsőleges szuszpenzióval kezeltek, a vizsgálati alanyok hozzávetőleg 50%-a érte el az előre meghatározott célt (Cav érték a 7. napon: 500 ng/ml-2500 ng/ml) (lásd 5.2 pont).

A biztonságosságot és hatásosságot 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Elektrokardiogram-értékelés

Egy 12 órás időszakban többször készítették időzített EKG-t a pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagolása előtt és alatt (400 mg naponta kétszer, magas zsírtartalmú táplálékkal) 173 egészséges, 18 és 85 év közötti önkéntes férfinnál és nőnél. Nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az átlagos QTc- (Fridericia) intervallumban a kiinduláshoz képest.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A pozakonazol ~ 3 órás t_{max} középpértékkel szívódik fel (táplált betegekénél). A pozakonazol farmakokinetikája lineáris egy vagy több dózis adását követően 800 mg-ig, ha magas zsírtartalmú étellel veszik be. Az expozíció további növekedését nem figyelték meg, ha 800 mg feletti napi dózist adtak betegeknek és egészséges önkénteseknek. Éhgyomri állapotban a 200 mg feletti dózisoknál az AUC növekedése arányában kisebb volt. Egészséges önkénteseken éhgyomri körülmények között kimutatták, hogy a napi dózis (800 mg) négy 200 mg-os dózissal történő elosztása a napi kétszer 400 mg-mal összehasonlítva a pozakonazol-expozíciót 2,6-szeresére növelte.

Az étkezés hatása az oralis adást követő felszívódásra egészséges önkénteseken

A pozakonazol felszívódása az étkezés előtt történt adáshoz képest jelentősen növekedett, ha a 400 mg pozakonazol (QD = napi egyszeri adagolás) magas zsírtartalmú (~ 50 g zsír) táplálék fogyasztása közben, illetve közvetlenül azt követően adták, ami a C_{max} kb. 330%-os és az AUC kb. 360%-os növekedését eredményezte. A pozakonazol AUC-je az éhgyomri állapothoz képest 4-szer nagyobb, ha magas zsírtartalmú (~ 50 g zsír) étellel adják, és körülbelül 2,6-szor nagyobb, ha zsírtartalmú táplálékkal vagy tápszerrel adják (14 g zsír) (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Eloszlás

A pozakonazol lassan szívódik fel és lassan eliminálódik, nagy látszólagos megoszlási térfogata van (1774 liter), és nagymértékben kötődik ($> 98\%$) fehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz.

Biotranszformáció

A pozakonazolnak nincs jelentős keringő metabolitja, és a koncentrációit valószínűleg nem változtatják meg a CYP450 enzim inhibitorai. A keringő metabolitok nagy része a pozakonazol glükuronid-konjugátuma, és csak kis mennyiségben figyeltek meg oxidatív (CYP450 által mediált) metabolitokat. A vizelettel és széklettel ürülő metabolitok a radioizotóppal jelölt dózis mintegy 17%-át teszik ki.

Elimináció

A pozakonazol lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 35 óra (20 és 66 óra között). ^{14}C -gyel jelölt pozakonazol adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis < 0,2%-a az anyavegyület). Az egyensúlyi állapot többszörös dózisú alkalmazás esetén 7-10 nap alatt alakul ki.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Gyermekek (< 18 év)

Napi 800 mg pozakonazol több részletben történő, invazív gombafertőzés kezelésére történő adását követően az átlagos minimum plazmakoncentráció 12, 8 és 17 év közötti betegnél (776 ng/ml) hasonló volt a 194, 18 és 64 év közötti betegnél észlelthez (817 ng/ml). Úgyszintén, a profilaktikus vizsgálatokban a pozakonazol egyensúlyi, átlagos koncentrációja (C_{av}) hasonló volt a tíz serdülőnél (13-17 éves) a felnőttekben (≥ 18 éves) tapasztaltakéhoz. Egy olyan vizsgálatban, amelyet 136, 11 hónapos – 17 éves, neutropeniában szenvedő gyermek bevonásával végeztek, akiket naponta háromszori adagra elosztott, legfeljebb 18 mg/ttkg/nap pozakonazol belsőleges szuszpenzióval kezeltek, a vizsgálati alanyok 50%-a érte el az előre meghatározott célt (C_{av} érték a 7. napon: 500 ng/ml-2500 ng/ml). Az expozíciók általában magasabbnak bizonyultak idősebb (7 - <18 éves), mint a fiatalabb (2 - <7 éves) betegek esetében.

Nem

A pozakonazol farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

Idősek (≥ 65 év)

Idős vizsgálati alanyoknál (≥ 65 éves 24 alany) a C_{max} (26%) és az AUC (29%) emelkedését figyelték meg a fiatalabb alanyokhoz viszonyítva (18 és 45 év közötti 24 alany). Azonban a klinikai hatásossági vizsgálatok biztonságossági profilja a fiatal és idős betegeknek hasonló volt.

Rassz

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió AUC és C_{max} értéke mérsékelten csökkent (16%) fekete bőrű vizsgálati alanyoknál a kaukázusiakhoz viszonyítva. Azonban a pozakonazol biztonságossági profilja a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között hasonló volt.

Testtömeg

Egy tablettá kiszerelemmel végzett farmakokinetikai modellezés alapján a 120 kg-nál nagyobb tömegű betegeknek alacsonyabb lehet a pozakonazol expozíciója. Ezért a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegeket az áttöréses gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az alacsony testtömegű betegeknek (< 60 kg) nagyobb valószínűséggel alakulnak ki magasabb pozakonazol plazmakoncentrációk, és a mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani őket.

Vesekárosodás

Egyetlen dózis pozakonazol belsőleges szuszpenzió adását követően az enyhe és mérsékelt mértékben károsodott veseműködés ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolta a pozakonazol farmakokinetikáját; így dózismódosítás nem szükséges. Súlyos mértékben károsodott veseműködésű alanyoknál ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/perc/1,73 m²) a pozakonazol AUC-je nagymértékben variábilis volt [$> 96\%$ CV (variancia-koeficiens)] az egyéb vesecsoportokkal összehasonlítva [$< 40\%$ CV]. Mivel azonban a pozakonazol nem választódik ki a vesén keresztül jelentős mértékben, a súlyosan károsodott veseműködés várhatóan nem hat a pozakonazol farmakokinetikájára, így a dózis módosítása nem javasolt. A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek (csoportonként hat fő) egyetlen 400 mg-os, szájon át adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagot követően az átlagos AUC 1,3 - 1,6-szor magasabb volt, mint a normális májfunkciójú, egyebekben hasonló tulajdonságú kontroll betegeknek. A szabad

koncentrációkat nem mérték, így nem zárható ki, hogy a szabad pozakonazol-expozíció nagyobb mértékben növekedett, mint az össz AUC esetén megfigyelt 60%-os növekedés. Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) a csoportok adott sorrendjében kb. 27 órától legfeljebb ~43 órára növekedett. Az adag módosítása az enyhétől a súlyos fokúig terjedő májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt, de a magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság ajánlott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazollal végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

Neuronalis phospholipidosis jelentkezett kutyáknál ≥ 3 hónapos kezelés esetén, melynek során a szisztémás expozíció a humán terápiás dózisok esetén kialakuló szintnél alacsonyabb volt. Ezt az eltérést egy éven át kezelt majmokban nem észlelték. Tizenkét hónapos, kutyákon és majmokon végzett neurotoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a központi vagy a perifériás idegrendszerre kifejtett funkcionális hatásokat a terápiás értéknél nagyobb szisztémás expozíció esetén.

Az alveolusok dilatációját és obstrukcióját eredményező pulmonalis phospholipidosiszt figyeltek meg egy kétéves, patkányokon végzett vizsgálatban. Az eltérések alapján nem lehet feltétlenül következtetni az emberben kialakuló funkcionális változások lehetőségére.

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisú biztonságossági farmakológiai vizsgálatban az emberi terápiás dózisok esetén kialakuló koncentrációknál 4,6-szor nagyobb szisztémás expozíció esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardiális dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisú biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulóknál 1,4-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmokban emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a humán terápiás dózisok esetén kialakulóknál 1,4-szer, illetve 4,6-szor nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

Reprodukciós, peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat patkányokon végeztek. Az emberi terápiás dózisok esetén kialakulóknál alacsonyabb expozíció esetén a pozakonazol csontvázeltéréseket és malformációt, dystokiát, megnyúlt vemhességet, csökkent átlagos alomméretet és postnatalis életképességet okozott. Nyulaknál a pozakonazol embriotoxikusnak bizonyult a terápiás dózisok esetén kialakulóknál nagyobb expozíció mellett. A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan ezeket a reprodukcióra kifejtett hatásokat a kezeléssel összefüggő, a szteroid-bioszintézisre kifejtett hatásokra vezetik vissza.

A pozakonazol nem volt genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatok az emberre kifejtett különös veszélyt nem igazoltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80

Szimetikon

Nátrium-benzoát (E211)

Nátrium-citrát-dihidrát

Citromsav-monohidrát

Glicerín

Xantán gumi

Folyékony glükóz

Titán-dioxid (E171)

Mesterséges cseresznyeízésítés, ami benzil-alkoholt és propilén-glikolt (E1520) tartalmaz

Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felnyitás nélkül: 3 év

Az első felnyitást követően: 4 hét

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

105 ml belsőleges szuszpenzió palackban (IV-es típusú borostyán üveg) gyermekbiztos műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva és adagolókanál (polisztrén) két beosztással: 2,5 ml és 5 ml.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.

Az forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. október 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy gyomornedv-ellenálló tabletta 100 mg pozakonazol tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló tabletta (tabletta)

Sárga bevonatú, kapszula formájú, 17,5 mm hosszúságú tabletta, egyik oldalán „100” mélynyomású jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Noxafil gyomornedv-ellenálló tabletta a következő gombafertőzések kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re vagy itrakonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itrakonazolra rezisztens, illetve akik az itrakonazolra nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itrakonazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;

Rezisztencia akkor állapítható meg, ha a terápiás dózisban legalább 7 napon át adott hatásos antifungális kezelés mellett a fertőzés rosszabbodik, vagy nem javul.

A Noxafil gyomornedv-ellenálló tabletta javallott továbbá invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknek:

- Olyan betegeknek, akik akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) miatt remisszió-indukció kemoterápiában részesülnek, mely várhatóan elhúzódó neutropeniához vezet, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata;
- Haemopoeticus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik graft versus host reakció miatt nagy dózísú immunuszuppresszív kezelést kapnak, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata.

Kérjük, tanulmányozza át a Noxafil belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását az oropharyngealis candidiasis esetén történő alkalmazásra vonatkozólag.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Noxafil tabletta és a Noxafil felsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással.

A tabletta és a felsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással, mert a két gyógyszerforma adásának gyakorisága, étellel való alkalmazhatósága és elért plazmakoncentrációja különbözik. Ezért mindegyik gyógyszerformánál a specifikus adagolási javaslatot kell követni.

A kezelést a gombafertőzések kezelésében, illetve a pozakonazol profilaktikus javallatát képező nagy kockázatú betegek szupportív terápiájában jártas orvosnak kell megkezdnie.

Adagolás

A Noxafil 40 mg/ml felsőleges szuszpenzió és 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerformában is hozzáférhető. A Noxafil felsőleges szuszpenzió helyett a Noxafil tabletta a választandó gyógyszerforma a plazmakoncentráció optimalizálásához és általában a magasabb plazma gyógyszer-expozíció biztosításához.

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Javasolt dózis indikációk szerint

Javallat	Dózis és kezelési időtartam (lásd 5.2 pont).
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/az első vonalbeli kezelésre intoleráns IGF-es betegek	A telítő adag 300 mg (három db 100 mg-os tabletta) naponta kétszer az első napon, ezt követően 300 mg (három db 100 mg-os tabletta) naponta egyszer. Minden adag bevehető étkezéstől függetlenül. A kezelés időtartama az alaptergység súlyosságától, az immunszuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Invazív gombafertőzés megelőzése	A telítő adag 300 mg (három db 100 mg-os tabletta) naponta kétszer az első napon, ezt követően 300 mg (három db 100 mg-os tabletta) naponta egyszer. Minden adag bevehető étkezéstől függetlenül. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunszuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Noxafil profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám mm ³ -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig folytatni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A károsodott veseműködés a pozakonazol farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja, a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás (beleértve a krónikus májbetegség Child-Pugh C stádiumát is) pozakonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozó, korlátozott adatok a normál májműködésű betegeknél mérhető képest emelkedett plazma-expozíciót mutatnak, ez azonban nem indokolja a dózismódosítás szükségességét (lásd 4.4 és 5.2 pont). A magasabb plazma-expozíció lehetősége miatt elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Nincsenek adatok a tablettá gyógyszerformára vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A gyomornedv-ellenálló tablettá étellel vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, nem szabad összetörni, szétrágni vagy széttörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadás ergot-alkaloidokkal (lásd 4.5 pont).

Együttadás a CYP3A4 szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal, halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás e gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Együttadás a HMG-KoA-reduktázinhibitor szimvasztatinnal, lovasztatinnal és atorvasztatinnal (lásd a 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

A pozakonazol és az egyéb azoltípusú antifungális szerek közötti keresztérzékenységre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Elővigyázatosság szükséges, ha a Noxafilt olyan betegeknek rendelik, akik túlérzékenyek más azolszármazékokra.

Májtoxicitás

Májreakciókról (pl. enyhe vagy közepes fokú emelkedés a GPT, GOT (ALAT, ASAT), alkalikus foszfatáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt.

A pozakonazol májkárosodásban szenvedő betegeknél a korlátozott klinikai tapasztalat és annak lehetősége miatt, hogy ezeknél a betegeknél a pozakonazol plazmaszintek emelkedettek lehetnek, csak óvatosan alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májfunkció monitorozása

A májfunkciós eredményeket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és annak ideje alatt ki kell értékelni. Azokat a betegeket, akiknél a Noxafil-kezelés alatt kóros májfunkciós eredmények jelentkeznek, rutinszerűen monitorozni kell a súlyosabb májkárosodás kialakulásának észlelése érdekében. A betegek kezelésének magában kell foglalnia a májfunkció laboratóriumi értékelését (különösen a májfunkciós értékeit és a bilirubinét). Meg kell fontolni a Noxafil leállítását, ha a klinikai jelek és tünetek májbetegség kialakulására utalnak.

QTc-megnyúlás

Néhány azolszármazékkal kapcsolatban a QTc-intervallum megnyúlását észlelték. A Noxafil nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (lásd 4.3 és 4.5 pont). A Noxafil csak óvatosan adható a következő proaritmias állapotok esetén:

- Veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- Cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség fennállása esetén

- Sinus bradycardia
- Fennálló szimptomás ritmuszavarok
- Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (a 4.3 pontban említettekén túl).

Az elektrolitzavarokat, különösen a kálium-, magnézium- vagy kalciumszintet érintő eltéréseket, a pozakonazol-kezelés előtt és annak ideje alatt monitorozni, és szükség szerint korrigálni kell.

Gyógyszerkölsönhatások

A pozakonazol a CYP3A4 inhibitora, és kizárólag bizonyos körülmények fennállása esetén alkalmazható a CYP3A4 által metabolizált más gyógyszerekkel folytatott kezelés idején (lásd a 4.5 pont).

Midazolám és egyéb benzodiazepinek

Az elnyújtott sedatio és a lehetséges légzésdepresszió kockázata miatt a pozakonazol csak akkor adható együtt bármelyik, a CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinnel (pl.: midazolám, triazolám, alprazolám), ha az valóban szükséges. A CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek dózismódosítása megfontolandó (lásd 4.5 pont).

Vinkrisztin toxicitás

Az azol típusú antifungális szerek – beleértve a pozakonazolt is – vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását neurotoxicitással és egyéb súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve a görcsrohamokat, a perifériás neuropathiát, a nem megfelelő antidiuretikus hormon szekréció szindrómát és a paralyticus ileust is. Az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidokat – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Rifamicin antibakteriális szerek (rifampicin, rifabutin), bizonyos antikonvulzánsok (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, primidon) és efavirenz

Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazzal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Plazma-expozíció

A pozakonazol tabletták alkalmazását követő plazma-koncentrációk általában magasabbak, mint a belsőleges szuszpenziókkal elért koncentrációk. A pozakonazol tabletták alkalmazását követő pozakonazol plazmakoncentrációk egyes betegeknél egy idő után emelkedhetnek (lásd 5.2 pont). A pozakonazol tablettával elért magasabb expozíciós szintekkel kapcsolatos biztonságossági adatok jelenleg korlátozottak.

Emésztőrendszeri működészavar

Farmakokinetikai adatok csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre a súlyos emésztőrendszeri működészavarban (mint pl. súlyos hasmenés) szenvedő betegek esetében. A súlyos hasmenéstől, illetve hányástól szenvedő betegeket az áttöréssel gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra

A pozakonazol UDP glükuronidáción keresztül metabolizálódik (2. fázisú enzimek), és szubsztátja a P-glikoproteinen (P-gp) keresztül történő kiáramlásnak *in vitro*. Ezért az ezen eliminációs utakat gátló (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin stb.) vagy indukáló szerek (pl.

rifampicin, rifabutin, bizonyos antikonvulzánsok stb.) növelhetik, illetve csökkenthetik a pozakonazol plazmakoncentrációit.

Rifabutin

A rifabutin (300 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} (maximális plazmakoncentráció) és AUC (a plazmakoncentráció – idő görbe alatti terület) értékét 57%-ra, illetve 51%-ra csökkentette. A pozakonazol és a rifabutin, valamint hasonló induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. A pozakonazol hatását a rifabutin plazmaszintjeire lásd alább.

Efavirenz

Az efavirenz (400 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} - és AUC-értékét 45%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és az efavirenz együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

Foszamprenavir

Pozakonazol és foszamprenavir együttes alkalmazása a pozakonazol plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Amennyiben együttes alkalmazás szükséges, az áttörésem gombafertőzések gondos monitorozása javasolt. A foszamprenavir ismételt adagolása (naponta kétszer 700 mg 10 napon át) a pozakonazol (200 mg egyszer az 1. napon, 200 mg kétszer a 2. napon, aztán naponta kétszer 400 mg 8 napon át) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 21%-kal, illetve 23%-kal csökkentette. Nem ismert a pozakonazol foszamprenavir szintjére gyakorolt hatása, amikor a foszamprenavirt ritonavirrel együtt adják.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} és AUC értékét sorrendben 41%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és a fenitoin vagy hasonló induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, primidon) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

H₂-receptor-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok

A pozakonazol tableta antacidumokkal, H₂-receptor-antagonistákkal illetve protonpumpa gátlókkal történő együttladásakor nem észleltek klinikailag releváns hatásokat. A pozakonazol tableta dózismódosítására nincs szükség a pozakonazol tableta antacidumokkal, H₂-receptor-antagonistákkal illetve protonpumpa gátlókkal történő együttladásakor.

A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre

A pozakonazol a CYP3A4 hatásos inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttládása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, sziolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatosság ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttladásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazol olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan mellékhatásokkal járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a mellékhatásokat szorosan monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell. Számos interakciós vizsgálatot végeztek egészséges önkénteseken, akikben magasabb a pozakonazol expozíciója, szemben a hasonló adaggal kezelt betegekénél. A pozakonazolnak a CYP3A4-szubsztrátra kifejtett hatása betegek esetében valamivel alacsonyabb lehet annál, mint amit egészséges önkénteseken figyeltek meg, és a betegek közötti eltérő pozakonazol-expozíciónak köszönhetően várhatóan eltérő lesz a betegek között. Egy betegen belül is eltérő lehet a pozakonazollal való együttes alkalmazásnak a CYP3A4-szubsztrát plazmaszintjére gyakorolt hatása.

Terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin és kinidin (CYP3A4-szubsztrátok)

A pozakonazol és a terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin vagy kinidin együttládása ellenjavallt. Az együttládás fokozhatja ezen gyógyszerek plazmaszintjeit, ami QTc-megnyúláshoz és ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

Ergot-alkaloidok

A pozakonazol emelheti az ergot-alkaloidok (ergotamin és dihidroergotamin) plazmaszintjeit, ami ergotizmushoz vezethet. A pozakonazol és az ergot-alkaloidok együttládása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP3A4 által metabolizált HMG-KoA-reduktázinhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatin és atorvasztatin)

A pozakonazol jelentősen növelheti azoknak a HMG-KoA-reduktázinhibitoroknak a plazmaszintjét, amelyeket a CYP3A4 metabolizál. Ezen HMG-KoA-reduktázinhibitorokkal történő kezelést abba kell hagyni a pozakonazol-kezelés idején, mivel az emelkedett plazmaszinteket rhabdomyolysissel hozták összefüggésbe (lásd 4.3 pont).

Vinka alkaloidok

A vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) többsége a CYP3A4 szubsztrátja. Az azol típusú antifungális szerek, beleértve a pozakonazolt is, vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont). A pozakonazol emelheti a vinka alkaloidok plazmakoncentrációit, ami neurotoxicitást és egyéb súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezért az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidot – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség.

Rifabutin

A pozakonazol a rifabutin C_{max} és AUC értékét 31%-kal, illetve 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttládása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

Szirolimusz

Az ismételt dózisu pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer, 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 6,7, illetve 8,9-szeresére (tartomány: 3,1-szerestől 17,5-szeresig) emelte egészséges egyéneknél. A pozakonazol szirolimuszra kifejtett hatása a betegekben nem ismert, de a pozakonazol expozíciójának variabilitása miatt a betegekben változékonyság várható. Nem ajánlott a pozakonazol szirolimusszal való együttes alkalmazása, és ezt, amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a szirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a szirolimusz minimális koncentrációját a teljes vérben. Meg kell határozni a szirolimusz koncentrációját a pozakonazollal történő kezelés elkezdésekor, az együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a szirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazollal történő együttes alkalmazáskor a szirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális szirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megelőzni, és gondosan figyelni kell a panaszokat és a klinikai tüneteket, laboratóriumi paramétereket és szövetbiopsziákat.

Ciklosporin

Stabil ciklosporin-dózist kapó szívtranszplantált betegeknek a naponta egyszer 200 mg-os dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió olyan mértékben emelte a ciklosporin-koncentrációkat, ami dóziscsökkentést tett szükségessé. Klinikai hatásossági vizsgálatok során emelkedett ciklosporin-szintek következtében kialakult súlyos mellékhatásokkal járó eseteket, köztük nephrotoxicitást és egy esetben halálos kimenetelű leukoencephalopathiát jelentettek. A ciklosporin-kezelésben részesülő

betegek esetében a pozakonazol-kezelés megkezdésekor a ciklosporin adagját csökkenteni kell (pl. az aktuális adag háromnegyedére). Ezt követően a ciklosporin vérszintjét gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a ciklosporin dózisát szükség szerint kell változtatni.

Takrolimusz

A pozakonazol a takrolimusz (0,05 mg/ttkg egy dózisban) C_{max} és AUC értékét 121%-kal, illetve 358%-kal emelte. A klinikai hatásossági vizsgálatok során kórházi felvételt és/vagy a pozakonazol leállítását szükségessé tevő, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat észleltek. A pozakonazol-kezelés elkezdésekor már takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimusz dózisának csökkentése javasolt (pl. az aktuális dózis kb. egyharmadára). A takrolimusz vérszintjét ezután gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a takrolimusz dózisát szükség szerint kell változtatni.

HIV-proteáz-inhibitorok

Mivel a HIV-proteáz-inhibitorok a CYP3A4-szubsztrátjai, a pozakonazol várhatóan emeli ezen retrovírus elleni készítmények plazmaszintjét. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű alkalmazását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 2,6-szeresével, illetve 3,7-szeresével (tartomány: 1,2-szerestől 26-szorosig) emelkedett. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir, valamint ritonavir (300 mg és 100 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű adását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 1,5-szeresével, illetve 2,5-szeresével (tartomány: 0,9-szerestől 4,1-szeresig) emelkedett. A pozakonazolnak az atazanavirral vagy atazanavirral és ritonavirral történő kezeléshez való hozzáadása a plazma bilirubinszintjének emelkedésével járt együtt. Pozakonazollal történő egyidejű alkalmazáskor javasolt a retrovírus elleni készítmények – melyek a CYP3A4-szubsztrátjai – mellékhatásainak és toxicitásának gyakori monitorozása.

Midazolám és egyéb CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta egyszer 10 napon át) 83%-kal emelte az intravénásan adott midazolám (0,05 mg/kg) expozícióját (AUC) egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban. Egy másik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az ismételt dózisú, pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta kétszer 7 napon át) az intravénásan adott midazolám (0,4 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 1,3-szeresével, illetőleg 4,6-szeresével (tartomány: 1,7-szerestől 6,4-szeresig) emelte. A 7 napon át napi kétszer 400 mg dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió az intravénásan adott midazolám C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 1,6-szeresével, illetőleg 6,2-szeresével (tartomány: 1,6-szerestől 7,6-szeresig) emelte. A pozakonazol mindkét dózisa a szájon át adott midazolám (2 mg egyszeri per os dózis) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 2,2-szeresével, illetőleg 4,5-szeresével emelte. Ezenkívül egyidejű adagolás idején a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg vagy 400 mg) 3-4 órától mintegy 8-10 órára nyújtotta meg a midazolám átlagos terminális felezési idejét. Amikor pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt, a szedáció megnyúlásának veszélye miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése.

CYP3A4-en keresztül metabolizálódó kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

A kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás gyakori monitorozása javasolt pozakonazol egyidejű alkalmazása során. Szükség lehet a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítására.

Digoxin

Más azolszarmazékok alkalmazását összefüggésbe hozták a digoxin-szintek emelkedésével. Tehát a pozakonazol emelheti a digoxin plazmakoncentrációját, ezért a digoxin-szinteket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és leállításakor monitorozni kell.

Szulfonilureák

A glükózkoncentráció csökkent néhány egészséges önkéntesnél, ha a glipizidet együtt adták pozakonazzal. Diabeteses betegeknél glükózkoncentráció monitorozása javasolt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pozakonazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A pozakonazol nem alkalmazható a terhesség alatt, hacsak az anyai előny nem múlja felül egyértelműen a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

A pozakonazol kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). A pozakonazol emberi anyatejbe való kiválasztódását nem vizsgálták. A szoptatást a pozakonazol-kezelés kezdetekor abba kell hagyni.

Termékenység

A pozakonazolnak legfeljebb 180 mg/kg adagig (mely 300 mg mennyiségű tablettá adagolása mellett, a betegeknél mért dinamikus egyensúlyi (steady state) plazmakoncentráció 3,4-szeresének felel meg) nem volt hatása a hím patkányok termékenységére, illetve legfeljebb 45 mg/kg adagig (mely 300 mg mennyiségű tablettá adagolása mellett, a betegeknél mért dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 2,6-szeresének felel meg) a nőstény patkányok termékenységére. A pozakonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásának felméréséhez nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tekintettel arra, hogy a pozakonazol alkalmazásakor jelentettek olyan mellékhatásokat (pl. szédülés, aluszékonyosság, stb.), melyek potenciálisan befolyásolhatják a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését, ezért elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági adatok főként a belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatokból származnak.

A tablettá gyógyszerformát csak AML-ben és MDS-ben szenvedő betegeknél vizsgálták, valamint HSCT után már kialakult graft versus host betegség (GvHD), illetve kialakulásának veszélye esetén. A tablettá gyógyszerforma esetén az expozíció maximális időtartama rövidebb volt, mint a belsőleges oldat esetén. A tablettá gyógyszerforma hatására kialakult plazma-expozíció magasabb volt a belsőleges szuszpenzióval megfigyeltnél. A mellékhatások magasabb előfordulási gyakorisága nem zárható ki.

A biztonságossági profil összefoglalása

Pozakonazol tablettá

A pozakonazol tablettá biztonságosságát 230, pivotális klinikai vizsgálatba bevont betegen értékelték. Gomba elleni profilaxisként pozakonazol tablettát kapó betegeket vontak be a tablettá összehasonlítás nélküli farmakokinetikai és biztonságossági vizsgálatába. A legyengült immunrendszerű betegek a következő alapbetegségekben szenvedtek: malignus haematológiai betegség, kemoterápiát követő

neutropenia, GVHD, HSCT utáni állapot. A pozakonazol-kezelés adásának átlagos időtartama 28 nap volt. Húsz beteg kapott 200 mg-os napi adagot és 210 beteg kapott 300 mg-os napi adagot (minden egyes kohorszban, az első napon történt napi kétszeri adagolást követően).

A pozakonazol tablettá és belsőleges szuszpenzió biztonságossága

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont több mint 2400 betegen és egészséges önkéntesen, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások közé tartozik a hányinger, a hányás, a hasmenés, a láz és az emelkedett bilirubinszint.

A pozakonazol tablettá biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont 336 betegen és egészséges önkéntesen értékelték. A tablettá biztonságossági profilja a belsőleges szuszpenzióéhoz hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	neutropenia thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia, lépinfarktus haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, haemorrhagia
Immunrendszeri betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	allergiás reakció túlérzékenységi reakció
Endokrin betegségek és tünetek Ritka: Nem ismert:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérumgonadotropin pseudoaldosteronismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori:	elektrolitegyensúly-zavar, étvágytalanság, hypokalaemia, hypomagnesaemia hyperglykaemia, hypoglykaemia
Pszichiátriai kórképek Nem gyakori: Ritka:	szokatlan álmok, zavartság, alvászavar pszichés zavarok, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, dysgeusia konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor, aphasia, insomnia cerebrovascularis történés, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nem gyakori: Ritka:	homályos látás, photophobia, csökkent látásélesség diplopia, scotoma

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Ritka:	halláskárosodás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Nem gyakori: Ritka:	hosszú QT szindróma [§] , kóros elektrokardiogram [§] , palpitatio, bradycardia, supraventricularis extrasystolia, tachycardia torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés-légzésleállás, szívelégtelenség, myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	hypertonia hypotonia, vasculitis tüdőembólia, mélyvénás trombózis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	köhögés, epistaxis, csuklás, orrdugulás, mellhártyafájdalom, tachypnoe pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	hányinger hányás, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia, székrekedés, anorectalis discomfort érzés pancreatitis, bélgázosság, enteritis, gyomortáji discomfort érzés, böfögés, gastrooesophagealis refluxbetegség, szájüregi oedema gastrointestinalis vérzés, ileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	emelkedett májfunkciós értékek (emelkedett GPT (ALAT), emelkedett GOT (ASAT), emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfátáz, emelkedett GGT) hepatocellularis károsodás, hepatitis, icterus, hepatomegalia, cholestasis, májtoxicitás, abnormális májfunkció májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, csillagnaevusok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	bőrkiütés, pruritus szájfekély, alopecia, dermatitis, erythema, petechiák Stevens–Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei Nem gyakori:	hátfájás, nyakfájás, izom- és csontfájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	menstruációs zavar emlőfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	láz, asthenia, fáradtság ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet, mellkasi diszkomfort, gyógyszerintolerancia, remegésérzés, nyálkahártya-gyulladás nyelvödéma, arcödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei Nem gyakori:	megváltozott gyógyszerszintek, csökkent foszforszint, abnormális mellkas-röntgen

* A belsőleges oldatnál, a gyomornedv-ellenálló tablettánál és az oldatos infúzióhoz való koncentrátumnál megfigyelt mellékhatások alapján.

§ Lásd 4.4 pont.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió forgalomba hozatalát követő felügyelet kapcsán halálos kimenetelű májkárosodást jelentettek (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A pozakonazol tablettá túlادagolására vonatkozóan nincs tapasztalat.

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazol belsőleges szuszpenziót legfeljebb 1600 mg/nap dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túlادagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg pozakonazol belsőleges szuszpenziót vett be naponta kétszer, három napon át. A vizsgálat nem észlelt mellékhatást.

A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel. Pozakonazol túlادagolás esetén speciális kezelés nem áll rendelkezésre. Szupportív terápia alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gomba elleni szerek, triazolszármazékok, ATC kód: J02AC04.

Hatásmechanizmus

A pozakonazol gátolja a lanoszterol-14 α -demetiláz enzimet (CYP51), amely az ergoszterol-bioszintézis egyik alapvető lépését katalizálja.

Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatásos: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*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* és *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatásos a *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajokkal szemben; a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókkal szemben.

Rezisztencia

Azonosítottak olyan klinikai izolátumokat, amelyek pozakonazzal szemben csökkent érzékenységet mutattak. A rezisztencia fő mechanizmusa a szubsztitúció a célfehérjén, a CYP51-en.

Aspergillus spp-re vonatkozó epidemiológiai határértékek (Cut-off Values) (ECOFF)

A pozakonazolra vonatkozó ECOFF értékeket, amelyek a vad típusú (wild type) populációt a szerzett rezisztenciával rendelkező izolátumoktól megkülönböztetik, az EUCAST módszerrel határozták meg.

EUCAST ECOFF értékek:

- *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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az *Aspergillus* spp. klinikai határértékeinek megállapításához. Az ECOFF értékek nem egyenértékűek a klinikai határértékekkel.

Határérték koncentrációk

EUCAST minimális gátló koncentráció (MIC; minimal inhibitory concentration) határérték koncentrációk pozakonazolra [érzékeny (S); rezisztens (R)]:

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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat egyéb *Candida* fajok klinikai határérték koncentrációinak megállapításához.

Kombináció más antifungális szerekkel

A kombinált antifungális kezelések alkalmazása várhatóan nem csökkenti sem a pozakonazol, sem az egyéb kezelések hatásosságát; jelenleg azonban nem áll rendelkezésre arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a kombinációs kezelés további előnyt jelentene.

Klinikai tapasztalat

A pozakonazol tablettá áthidaló (bridging) vizsgálatának összefoglalása

Az 5615-ös számú vizsgálat egy, a pozakonazol tablettá farmakokinetikai tulajdonságainak, biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelése céljából végzett, nem összehasonlító, többcentrumos vizsgálat volt. Az 5615-ös számú vizsgálatot, a korábban, a pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett pivotális klinikai program során vizsgált betegpopulációhoz hasonló betegpopuláción végezték el. Az 5615-ös számú vizsgálatból származó farmakokinetikai és biztonságossági adatainak felhasználásával áthidalást készítettek a belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok meglévő adataihoz (beleértve a hatásossági adatokat is).

A vizsgált populáció a következő volt: 1) AML-ben vagy MDS-ben szenvedő betegek, akik mostanában kaptak kemoterápiát és már kialakult, avagy várhatóan ki fog alakulni jelentős neutropenia, vagy 2) HSCT-n átesett betegek, akik a GVDH megelőzése vagy kezelése céljából immunszuppresszív kezelést kaptak. Két különböző adagolásban részesülő csoportot értékelték: 200 mg

naponta kétszer az 1. napon, majd ezt követően 200 mg naponta egyszer (1A rész) és 300 mg naponta kétszer az 1. napon, majd ezt követően 300 mg naponta egyszer (1B rész és 2. rész).

Minden 1. részhez tartozó betegtől és a 2. részhez tartozó betegek egy alcsoportjától sorozatos farmakokinetikai mintákat gyűjtöttek az 1. napon, majd a 8. napon, a dinamikus egyensúlyi állapotban. Ezen felül, nagyobb vizsgálati betegpopulációtól, több napon keresztül, gyérített gyakorisággal is gyűjtöttek PK mintákat a dinamikus egyensúlyi állapot során, a következő adag alkalmazása előtt (C_{min}). Az átlagos C_{min} koncentrációk alapján ki lehetett számolni a becsült átlag koncentrációt (C_{av}) 186, 300 mg-os adagot kapó betegnél. A C_{av} számoláshoz beválasztott betegek PK analizésénél azt találták, hogy a napi 300 mg-os adaggal kezelt betegek 81%-a érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot 500-2500 ng/ml-es becsült C_{av} értékkel. Az egyik betegnél (<1%) a becsült C_{av} 500 ng/ml alatt volt, és a betegek 19%-ánál a becsült C_{av} 2500 ng/ml felett volt. A betegek az átlagos becsült C_{av} értéket az 1970 ng/ml-es dinamikus egyensúlyi állapotnál érték el.

A 3. táblázatban a pozakonazol tabletta és a pozakonazol belsőleges szuszpenzió terápiás dózisainak betegeken történő alkalmazása utáni expozíciók (C_{av}) összehasonlítása látható, kvartilis analízisben ábrázolva. A tabletta alkalmazása utáni expozíciók általában magasabbak, mint a pozakonazol belsőleges szuszpenzió alkalmazása utáni expozíciók, de átfedéssel.

3. táblázat: Pivotalis betegek C_{av} kvartilis analízisei pozakonazol tablettával és belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatokban

	Pozakonazol tabletta	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió		
	Profilaxis AML és HSCT esetén 5615. sz. vizsgálat	Profilaxis GVHD esetén 316. sz. vizsgálat	Profilaxis neutropenia esetén 1899. sz. vizsgálat	Kezelés - Invazív Aspergillosis 0041. sz. vizsgálat
	300 mg naponta egyszer (1. napon 300 mg naponta kétszer)*	200 mg naponta háromszor	200 mg naponta háromszor	200 mg naponta négyszer (hospitalizált), aztán 400 mg naponta kétszer
Kvartilis	pCav tartomány (ng/ml)	Cav tartomány (ng/ml)	Cav tartomány (ng/ml)	Cav tartomány (ng/ml)
Q1	442 – 1,223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Q4	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
pCav: becsült Cav Cav = a dinamikus egyensúlyi állapotkor mért koncentráció *20 beteg kapott 200 mg-ot naponta egyszer (1. napon 200 mg-ot naponta kétszer)				

A pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok összefoglalása

Invazív aspergillosis

A szájon át adott, napi 800 mg, több részletre elosztott pozakonazol belsőleges szuszpenziót az invazív aspergillosis kezelésére olyan betegeknél vizsgálták, akik amfotericin B-re (a liposzómás gyógyszerformákat is beleértve) vagy itraconazolra rezisztens betegségben szenvedtek, illetve akik intoleránsak voltak ezen gyógyszerekkel szemben, egy nem összehasonlítható, mentő („salvage”) kezelési vizsgálatban (0041 számú vizsgálat). A klinikai kimenetelt egy egészségügyi adatok retrospektív áttekintéséből származó külső kontrollcsoport eredményeivel hasonlították össze. A külső kontrollcsoport 86, a rendelkezésre álló terápiával (lásd az előbbiekből) nagyjából ugyanabban az időben és ugyanazon a helyszíneken kezelt betegből állt, mint a pozakonazzal kezelt betegek. Az

aspergillosis esetek nagy részét mind a pozakonazol-csoportban (88%), mind a külső kontrollcsoportban (79%) a megelőző kezelésre rezisztensnek tekintették.

Amint a 4. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-nál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban nem egy prospektív, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

4. táblázat: A pozakonazol belsőleges szuszpenzió összesített hatásossága invazív aspergillosisban a kezelés végén, külső kontrollcsoporttal összehasonlítva

	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Külső kontrollcsoport
Összesített válasz	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Sikeresség fajonként		
Minden eset mikológiaiilag megerősítve		
<i>Aspergillus spp.</i> ²	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

24, igazoltan vagy feltételezhetően fusariosisban szenvedő betegből 11-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 124 napig, legfeljebb 212 napig. Az amfotericin B-t vagy itrakonazol nem toleráló vagy ezekre rezisztens fertőzésben szenvedő tizenhét betegből hetet a reagálók közé soroltak.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

11 betegből 9-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 268 napig, legfeljebb 377 napig. Ezek közül a betegek közül ötnek volt chromoblastomycosis, amit *Fonsecaea pedrosoi* okozott, és négynek mycetomája, amit főleg *Madurella* fajok okoztak.

Coccidioidomycosis

16 betegből 11-et kezeltek sikeresen (a kiinduláskor észlelt tünetek és jelek teljes vagy részleges megszűnése a kezelés végén) napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval több részre osztva középértéken 296 napig, legfeljebb 460 napig.

Az invazív gombafertőzések (IGF) profilaxisa (316-os és 1899-es vizsgálat)

Két randomizált, kontrollós, profilaxisvizsgálatot végeztek invazív gombafertőzések kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek körében.

A 316-os egy randomizált, kettős vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol kapszulával (400 mg naponta egyszer) graft versus host (GVH) reakcióban szenvedő, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációban részesült betegek körében. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidenciája volt a randomizációt követő 16. héten, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelés időtartama alatt (a vizsgálati készítmény első adagolásától az utolsó adagolásig + 7 nap). A bevont betegek többségénél (377/600, [63%]) akut 2-es vagy 3-as fokú vagy krónikus extenzív (195/600, [32,5%]) GVH reakció volt a vizsgálat kezdetén. A kezelés átlagos időtartama 80 nap volt a pozakonazol és 77 nap a flukonazol esetében.

² Tartalmazza az egyéb, kevésbé gyakori vagy ismeretlen fajokat is

Az 1899-es egy randomizált, az értékelő szempontjából vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol belsőleges szuszpenzióval (400 mg naponta egyszer) vagy itrakonazol belsőleges szuszpenzióval (200 mg naponta kétszer) neutropeniás betegek körében, akik akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasiás szindróma miatt citotoxikus kemoterápiában részesültek. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelési időtartam alatt, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a randomizációt követő 100 nap múlva. A leggyakoribb alapbetegség az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia volt (435/602, [72%]). A kezelés átlagos időtartama 29 nap volt a pozakonazol és 25 nap a flukonazol/itrakonazol esetében.

Mindkét profilaxisvizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő infekció. A két vizsgálat eredményeit lásd az 5. és 6. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknél a kontrollesoporthoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő *Aspergillus* fertőzés.

5. táblázat: Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll ^a	P-érték
Az igazolt/valószínű IGF-es betegek százaléka (%)			
Kezelési időtartam^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Rögzített időtartam^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

6. táblázat: Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll ^a
Az igazolt/valószínű Aspergillostis betegek százaléka (%)		
Kezelési időtartam^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fix időtartamú^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

Az 1899-es vizsgálatban szignifikáns csökkenés mutatkozott a bármely okból bekövetkező halálozásban a pozakonazol javára [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a randomizációt követő legfeljebb 100 napig a túlélés valószínűsége a pozakonazol kapók körében szignifikánsan nagyobb volt. Ez a túlélési előny akkor is megmutatkozott, ha az értékelés a bármely okból bekövetkezett halálozást (P= 0,0354), illetve akkor is, ha az IGF-hez kapcsolódó halálozást (P = 0,0209) vette figyelembe.

A 316-os vizsgálatban az összhálozás hasonló volt (POS, 25%; FLU, 28%); azonban az IGF-hez kapcsolódó halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a POS-csoportban (4/301) a FLU-csoporttal összehasonlítva (12/299; P= 0,0413).

Gyermekek

Pozakonazol tablettával kapcsolatosan gyermekgyógyászati betegekből származó adat nem áll rendelkezésre.

Egy invazív gombafertőzéses vizsgálat során tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 800 mg/nap dózissal. A 16, gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a ≥ 18 éves betegeknél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 600 mg/nap dózissal, invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es sz. vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezekben a < 18 éves betegeknél hasonlóan mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak a ≥ 18 éves betegekéhez.

A biztonságosságot és hatásosságot 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Elektrokardiogram-értékelés

Egy 12 órás időszakban többször készítettek időzített EKG-t a pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagolása előtt és alatt (400 mg naponta kétszer, magas zsírtartalmú táplálékkal) 173 egészséges, 18 és 85 év közötti önkéntes férfinnál és nőnél. Nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az átlagos QTc- (Fridericia) intervallumban a kiinduláshoz képest.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai / farmakodinámiás összefüggések

A MIC értékkel osztott teljes gyógyszer-expozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. *Aspergillus*sal fertőzött betegek esetében a kritikus arány ~200 volt. Az *Aspergillus*sal fertőzött betegeknél különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet).

Felszívódás

A pozakonazol tablettá ~ 4-5 órás T_{max} középpértékkel szívódik fel és dózisarányos farmakokinetikát mutat egy és több dózis adását követően 300 mg-ig.

Egészséges önkénteseknek, magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után 300 mg-nyi pozakonazol tablettá egyszeri adását követően az $AUC_{0-72\text{ óra}}$ és a C_{max} magasabb volt, mint éhgyomorra történő alkalmazás esetén (51% az $AUC_{0-72\text{ óra}}$ és 16% a C_{max}). A pozakonazol tablettá alkalmazását követő pozakonazol plazma-koncentrációk egy idő után egyes betegek esetében emelkedhetnek. Ennek az időbeli összefüggésnek az oka nem teljesen érthető.

Eloszlás

A pozakonazolnak az átlagos látszólagos eloszlási térfogata 394 liter (42%) a tablettá alkalmazása után, az egyes vizsgálatokban, egészséges önkénteseknél 294 és 583 liter közötti határértékkel.

A pozakonazol nagymértékben kötődik (> 98%) fehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz.

Biotranszformáció

A pozakonazolnak nincs jelentős keringő metabolitja, és a koncentrációit valószínűleg nem változtatják meg a CYP450 enzim inhibitorai. A keringő metabolitok nagy része a pozakonazol glükuronid-konjugátuma, és csak kis mennyiségben figyeltek meg oxidatív (CYP450 által mediált) metabolitokat. A vizelettel és széklettel ürülő metabolitok a radioizotóppal jelölt dózis mintegy 17%-át teszik ki.

Elimináció

A pozakonazol a tabletták adása után lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 29 óra (26 és 31 óra között), és az átlagos látszólagos clearance határértékei 7,5-től 11 l/óra között vannak. A ^{14}C -gyel jelölt pozakonazol adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis < 0,2%-a az anyavegyület). A dinamikus egyensúlyi állapot plazma-koncentrációja 300 mg adag mellett (naponta egyszer adva, az első napon naponta kétszer történő indító adag alkalmazása után) a 6. napra érhető el.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Gyermekek (< 18 év)

Pozakonazol tablettával kapcsolatosan gyermekgyógyászati betegekből származó adat nem áll rendelkezésre.

Pozakonazol belsőleges szuszpenzió farmakokinetikáját vizsgálták gyermekgyógyászati betegek esetében.

Napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzió több részletben történő, invazív gombafertőzés kezelésére történő adását követően az átlagos minimum plazmakoncentráció 12, 8 és 17 év közötti betegnél (776 ng/ml) hasonló volt a 194, 18 és 64 év közötti betegnél észlelthez (817 ng/ml). Nem állnak rendelkezésre 8 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok. Úgyszintén, a profilaktikus vizsgálatokban a pozakonazol egyensúlyi, átlagos koncentrációja (C_{av}) hasonló volt a tíz serdülőnél (13-17 éves) a felnőttekben (≥ 18 éves) tapasztaltakéhoz.

Nem

A pozakonazol tablettá farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

Idősek

A pozakonazol tablettá farmakokinetikája fiatal és idős vizsgálati alanyok esetén hasonló. Általánosságban semmiféle gyógyszerbiztonsággal kapcsolatos különbséget nem észleltek a fiatal és az idős betegek esetében, ezért az idős betegek adagjának módosítása nem ajánlott.

Rassz

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a pozakonazol tablettával kapcsolatosan a különböző rasszokra vonatkozólag.

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió AUC és C_{max} értéke mérsékelten csökkent (16%) fekete bőrű vizsgálati alanyoknál a kaukázusiakhoz viszonyítva. Azonban a pozakonazol biztonságossági profilja a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között hasonló volt.

Testtömeg

A szájon át alkalmazandó tablettá gyógyszerformával végzett farmakokinetikai modellezés arra enged következtetni, hogy a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek pozakonazol expozíciója alacsonyabb lehet. Emiatt a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegeket az áttörő gombafertőzések észlelése érdekében szorosan monitorozni kell.

Különösen a HSCT után pozakonazolt kapó, alacsony testtömegű (< 60 kg) betegek esetében nagyobb a valószínűsége a magasabb pozakonazol plazmakoncentráció kialakulásának, és ezért a mellékhatások észlelése érdekében szorosan monitorozni kell őket

Vesekárosodás

Egyetlen dózis pozakonazol belsőleges szuszpenzió adását követően az enyhe és mérsékelt mértékben károsodott veseműködés ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolta a pozakonazol farmakokinetikáját; így dózismódosítás nem szükséges. Súlyos mértékben károsodott veseműködésű alanyoknál ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/perc/1,73 m²) a pozakonazol AUC-je nagymértékben variábilis volt [$> 96\%$ CV (variancia-koeficiens)] az egyéb vesecsoportokkal összehasonlítva [$< 40\%$ CV]. Mivel azonban a pozakonazol nem választódik ki a vesén keresztül jelentős mértékben, a súlyosan károsodott veseműködés várhatóan nem hat a pozakonazol farmakokinetikájára, így a dózis módosítása nem javasolt. A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel.

A pozakonazol tablettára hasonló ajánlások vonatkoznak, a pozakonazol tablettával specifikus vizsgálatot azonban nem végeztek.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májelégtelenségben szenvedő betegeknél (csoportonként hat fő) egyetlen 400 mg-os, szájon át adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagot követően az átlagos AUC 1,3 - 1,6-szor magasabb volt, mint a normális májfunkciójú, egyebekben hasonló tulajdonságú kontroll betegeknél. A szabad koncentrációkat nem mérték, így nem zárható ki, hogy a szabad pozakonazol-expozíció nagyobb mértékben növekedett, mint az össz AUC esetén megfigyelt 60%-os növekedés. Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) a csoportok adott sorrendjében kb. 27 órától legfeljebb ~43 órára növekedett. Az adag módosítása az enyhétől a súlyos fokúig terjedő májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem javasolt, de a magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság ajánlott.

A pozakonazol tablettára hasonló ajánlások vonatkoznak, a pozakonazol tablettával specifikus vizsgálatot azonban nem végeztek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazzal végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

Neuronális phospholipidosis jelentkezett kutyáknál ≥ 3 hónapos kezelés esetén, melynek során a szisztémás expozíció a humán terápiás dózisok esetén kialakuló szintnél alacsonyabb volt. Ezt az eltérést egy éven át kezelt majmokban nem észlelték. Tizenkét hónapos, kutyákon és majmokon végzett neurotoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a központi vagy a perifériás idegrendszerre kifejtett funkcionális hatásokat a terápiás értéknél nagyobb szisztémás expozíció esetén.

Az alveolusok dilatációját és obstrukcióját eredményező pulmonális phospholipidosisra figyeltek meg egy két éves, patkányokon végzett vizsgálatban. Az eltérések alapján nem lehet feltétlenül következtetni az emberben kialakuló funkcionális változások lehetőségére.

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisu biztonságossági farmakológiai vizsgálatban az emberi terápiás dózisok esetén kialakuló koncentrációknál 8,5-szer nagyobb maximális plazmakoncentrációk esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardiális dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisu biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulóknál 2,1-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmokban emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a humán terápiás dózisok esetén kialakulóknál 2,1-szer, illetve 8,5-szer nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

Reprodukciós, peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat patkányokon végeztek. Az emberi terápiás dózisok esetén kialakulóknál alacsonyabb expozíció esetén a pozakonazol csontvázeltéréseket és malformációt, dystokiát, megnyúlt vemhességet, csökkent átlagos alomméretet és postnatalis életképességet okozott. Nyulaknál a pozakonazol embriotoxikusnak bizonyult a terápiás dózisok esetén kialakulóknál nagyobb expozíció mellett. A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan ezeket a reprodukcióra kifejtett hatásokat a kezeléssel összefüggő, a szteroid-bioszintézisre kifejtett hatásokra vezetik vissza.

A pozakonazol nem volt genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatok az emberre kifejtett különös veszélyt nem igazoltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hypromellóz-acetát-szukcinát
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz (E463)
Szilícium-dioxid fogászati célra
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Poli(vinil-alkohol)
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta átnyomós alumínium fedőfóliával ellátott laminált PVC/ poliklorotrifluoroetilén buboréksomagolásban.

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 24 (2x12) vagy 96 (8x12) tablettát tartalmazó buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.
Az forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. október 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg 300 mg pozakonazol tartalmaz.
18 mg pozakonazol tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

Egy injekciós üveg 462 mg (20 mmol) nátriumot tartalmaz.

Egy injekciós üveg 6680 mg ciklodextrint tartalmaz (nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz a következő gombafertőzések kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re vagy itrakonazolra rezisztens, illetve, akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve, akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itrakonazolra rezisztens, illetve akik az itrakonazolra nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itrakonazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve, akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják.

Rezisztencia akkor állapítható meg, ha a terápiás dózisban legalább 7 napon át adott hatásos antifungális kezelés mellett a fertőzés rosszabbodik, vagy nem javul.

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz javallott továbbá invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknek:

- Olyan betegeknek, akik akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) miatt remisszió-indukció kemoterápiában részesülnek, mely várhatóan elhúzódó neutropeniához vezet, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata;
- Haemopoeticus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik graft versus host reakció miatt nagy dózisu immunuszuppresszív kezelést kapnak, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata.

Kérjük, tanulmányozza át a Noxafil belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását az oropharyngealis candidiasis esetén történő alkalmazásra vonatkozólag.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a gombafertőzések kezelésében, illetve a pozakonazol profilaktikus javallatát képező nagy kockázatú betegek szupportív terápiájában jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Orálisan alkalmazható Noxafil is hozzáférhető (Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta és 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió). Az orális alkalmazásra való áttérés javasolt, amint azt a betegek állapota lehetővé teszi (lásd 4.4 pont).

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Javasolt dózis indikációk szerint

Javallat	Dózis és kezelési időtartam (lásd 5.2 pont)
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/az első vonalbeli kezelésre intoleráns, IGF-ben szenvedő betegek	300 mg Noxafil telítő adag naponta két alkalommal az első napon, majd 300 mg naponta egyszer ezt követően. A kezelés időtartama az alapbetegség súlyosságától, az immunszuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Invazív gombafertőzés megelőzése	300 mg Noxafil telítő adag naponta két alkalommal az első napon, majd 300 mg naponta egyszer ezt követően. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunszuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Noxafil profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám mm ³ -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig kell folytatni.

A Noxafil-t lassú intravénás infúzióban körülbelül 90 perc alatt a centrális vénába kell beadni centrális vénás katéterrel vagy perifériásan bevezetett centrális katéterrel (PICC). A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt nem szabad bólus injekcióban beadni. Ha centrális vénás katéter nem áll rendelkezésre, egyszeri infúzió beadható perifériás vénás kanülön keresztül. Ha az infúzió perifériás vénás kanülön keresztül kerül beadásra, azt körülbelül 30 perc alatt be kell adni (lásd 4.8 és 6.6 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <50 ml/min) az intravénás vivőanyag, a nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) akkumulációja várható. Az ilyen betegeknél a Noxafil orális gyógyszerformáját kell alkalmazni, kivéve, ha a beteg számára nyújtott előny/kockázat értékelés a Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz használatát indokolja. Az ilyen betegeknél a szérum kreatininszinteket szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás (beleértve a krónikus májbetegség Child-Pugh C stádiumát is) pozakonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozó, korlátozott adatok a normál májműködésű betegeknél mérthez képest emelkedett plazma-expozíciót mutatnak, ez azonban nem indokolja a dózismódosítás szükségességét (lásd 4.4 és 5.2 pont). A magasabb plazma-expozíció lehetősége miatt elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz a preklinikai biztonságossági aggályokra való tekintettel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt az alkalmazás előtt hígítani kell (lásd 6.6 pont). A Noxafil-t lassú intravénás infúzióban (iv.) körülbelül 90 perc alatt kell beadni centrális vénába centrális vénás katéterrel vagy perifériásan bevezetett centrális katéterrel (PICC) (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt nem szabad bólus injekcióban beadni.

Ha centrális vénás katéter nem áll rendelkezésre, egyszeri infúzió beadható perifériás vénás kanülön keresztül. Ha az infúzió perifériás vénás kanülön keresztül kerül beadásra, azt körülbelül 30 perc alatt be kell adni, hogy csökkenjen az infúzió helyén fellépő reakciók valószínűsége (lásd 4.8 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadás ergot-alkaloidokkal (lásd 4.5 pont).

Együttadás a CYP3A4 szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal, halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Együttadás a HMG-KoA-reduktázinhibitor szimvasztatinnal, lovasztatinnal és atorvasztatinnal (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

A pozakonazol és az egyéb azoltípusú antifungális szerek közötti keresztérzékenységre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Elővigyázatosság szükséges, ha a Noxafil-t olyan betegeknek rendelik, akik túlérzékenyek más azolszármazékokra.

Májtoxicitás

Májreakciókról (pl. emelkedés a GPT, GOT (ALAT, ASAT), alkalikus foszfatáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt.

A pozakonazol májkárosodásban szenvedő betegeknél, a korlátozott klinikai tapasztalat és annak lehetősége miatt, hogy ezeknél a betegeknél a pozakonazol plazmaszintek emelkedettek lehetnek, csak óvatosan alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek monitorozása

A plazma-expozíció különbözőségeiből adódóan a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket az áttöréses gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májfunkció monitorozása

A májfunkciós eredményeket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és annak ideje alatt ki kell értékelni. Azokat a betegeket, akiknél a Noxafil-kezelés alatt kóros májfunkciós eredmények jelentkeznek, rutinszerűen monitorozni kell a súlyosabb májkárosodás kialakulásának észlelése érdekében. A betegek kezelésének magában kell foglalnia a májfunkció laboratóriumi értékelését (különösen a májfunkciós értékeit és a bilirubinét).

Meg kell fontolni a Noxafil leállítását, ha a klinikai jelek és tünetek májbetegség kialakulására utalnak.

QTc-megnyúlás

Néhány azolszármazékkal kapcsolatban a QTc-intervallum megnyúlását észlelték. A Noxafil nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (lásd 4.3 és 4.5 pont). A Noxafil csak óvatosan adható a következő proaritmias állapotok esetén:

- Veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- Cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség fennállása esetén
- Sinus bradycardia
- Fennálló szimptomás ritmuszavarok
- Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (a 4.3 pontban említettekén túl).

Az elektrolitzavarokat, különösen a kálium-, magnézium- vagy kalciumszintet érintő eltéréseket, a pozakonazol-kezelés előtt és annak ideje alatt monitorozni, és szükség szerint korrigálni kell.

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz beadása után a betegeknél az átlag maximális plazmakoncentrációk (C_{max}) a 4-szeresükre emelkednek a belsőleges oldat alkalmazása után észlelhető képest. Nem zárható ki a QTc-intervallumra gyakorolt nagyobb hatás. Fokozott elővigyázatosság szükséges az olyan esetekben, amikor a pozakonazolt perifériásan adják be, mivel az ajánlott 30 perces infúziós idő tovább növelheti a C_{max} -ot.

Gyógyszerkölcsonhatások

A pozakonazol a CYP3A4 inhibitora, és kizárólag bizonyos körülmények fennállása esetén alkalmazható a CYP3A4 által metabolizált más gyógyszerekkel folytatott kezelés idején (lásd 4.5 pont).

Midazolám és egyéb benzodiazepinek

Az elnyújtott sedatio és a lehetséges légzésdepresszió kockázata miatt a pozakonazol csak akkor adható együtt bármelyik, a CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinnel (pl.: midazolám, triazolám, alprazolám), ha az valóban szükséges. A CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek dózismódosítása megfontolandó (lásd 4.5 pont).

Vinkrisztin toxicitás

Az azoltípusú antifungális szerek – beleértve a pozakonazolt is – vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását neurotoxicitással és egyéb súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve a görcsrohamokat, a perifériás neuropathiát, a nem megfelelő antidiuretikus hormon szekréció szindrómát és a paralyticus ileust is. Az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidot – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Rifamicin antibakteriális szerek (rifampicin, rifabutin), bizonyos antikonvulzánsok (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, primidon) és efavirenz

Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazzal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Plazma-expozíció

A pozakonazol intravénás koncentrátum oldatos infúzióhoz beadása után a plazma-koncentrációk általában magasabbak, mint a pozakonazol belsőleges oldat esetében megfigyelt plazmakoncentrációk. A pozakonazol beadása után néhány betegnél a pozakonazol plazmakoncentrációk idővel növekedhetnek (lásd 5.2 pont). Jelenleg korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel elért magasabb expozíciós szintekre vonatkozóan.

Thromboembóliás események

A thromboembóliás eseményeket a pozakonazol intravénás infúzióhoz való koncentrátum lehetséges rizikójaként azonosították be, azonban a klinikai vizsgálatok során ezek nem léptek fel. Thrombophlebitis előfordult a klinikai vizsgálatok során. Fokozottan oda kell figyelni a thromboembóliás eseményekre utaló bármilyen panaszra vagy tünetre (lásd 4.8 és 5.3 pont).

Nátrium

A készítmény 462 mg (20 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 23%-ának.

A készítmény maximális napi adagja megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 46%-ának.

A Noxafil 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz magas nátriumtartalmú készítménynek tekinthető, amit alacsony sótartalmú étrend esetén különösen figyelembe kell venni.

Ciklodextrin

A készítmény 6680 mg ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az alábbi információ a pozakonazol belsőleges oldat vagy korai tableta gyógyszerforma adataiból származik. A pozakonazol belsőleges oldattal kapcsolatos összes gyógyszerinterakció releváns a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz esetében is, kivéve azokat, amelyek a pozakonazol felszívódását befolyásolják (a gyomor pH-ja és motilitása).

Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra

A pozakonazol UDP glükuronidáción keresztül metabolizálódik (2. fázisú enzimek), és szubsztrátja a P-glikoproteinen (P-gp) keresztül történő kiáramlásnak *in vitro*. Ezért az ezen eliminációs utakat gátló (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin stb.) vagy indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, bizonyos antikonvulzánsok stb.) növelhetik, illetve csökkenthetik a pozakonazol plazmakoncentrációit.

Rifabutin

A rifabutin (300 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} (maximális plazmakoncentráció) és AUC (a plazmakoncentráció – idő görbe alatti terület) értékét 57%-ra, illetve 51%-ra csökkentette. A pozakonazol és a rifabutin, valamint hasonló induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. A pozakonazol hatását a rifabutin plazmaszintjeire lásd alább.

Efavirenz

Az efavirenz (400 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} - és AUC-értékét 45%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és az efavirenz együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

Foszamprenavir

Pozakonazol és foszamprenavir együttes alkalmazása a pozakonazol plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Amennyiben együttes alkalmazás szükséges, az áttöréssel járó gombafertőzések gondos monitorozása javasolt. A foszamprenavir ismételt adagolása (naponta kétszer 700 mg 10 napon át) a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg egyszer az 1. napon, 200 mg kétszer a

2. napon, aztán 400 mg naponta kétszer 8 napon át) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 21%-kal, illetve 23%-kal csökkentette. Nem ismert a pozakonazol foszamprenavir szintjére gyakorolt hatása, amikor a foszamprenavirt ritonavirrel együtt adják.

Fenitoin

A fenitoin (200 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} és AUC értékét sorrendben 41%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és a fenitoin vagy a hasonló induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, primidon) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre

A pozakonazol a CYP3A4 hatásos inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttadása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, sziirolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatosság ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttadásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazol olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan mellékhatásokkal járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a mellékhatásokat szorosan monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell.

Terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin és kinidin (CYP3A4-szubsztrátok)

A pozakonazol és a terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin vagy kinidin együttadása ellenjavallt. Az együttadás fokozhatja ezen gyógyszerek plazmaszintjeit, ami QTc-megnyúláshoz és ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

Ergot-alkaloidok

A pozakonazol emelheti az ergot-alkaloidok (ergotamin és dihidroergotamin) plazmaszintjeit, ami ergotizmushoz vezethet. A pozakonazol és az ergot-alkaloidok együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP3A által metabolizált HMG-KoA-reduktázinhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatin és atorvasztatin)

A pozakonazol jelentősen növelheti azoknak a HMG-KoA-reduktázinhibitoroknak a plazmaszintjét, amelyeket a CYP3A4 metabolizál. Ezen HMG-KoA-reduktázinhibitorokkal történő kezelést abba kell hagyni a pozakonazol-kezelés idején, mivel az emelkedett plazmaszinteket rhabdomyolysissel hozták összefüggésbe (lásd 4.3 pont).

Vinka alkaloidok

A vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) többsége a CYP3A4 szubsztrátja. Az azol típusú antifungális szerek, beleértve a pozakonazol is, vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont). A pozakonazol emelheti a vinka alkaloidok plazmakoncentrációit, ami neurotoxicitást és egyéb súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezért az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazol is – olyan, vinka alkaloidot – köztük a vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség.

Rifabutin

Orális alkalmazás után a pozakonazol a rifabutin C_{max} és AUC értékét 31%-kal, illetve 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttadása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

Szirolimusz

Az ismételt dózsisú orálisan adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egyszeri adag) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben, átlagosan

6,7-szeresére, illetve 8,9-szeresére (tartomány: 3,1-szerestől 17,5-szeresig) emelte egészséges egyéneknél. Nem ismert a pozakonazol sziirolimuszra kifejtett hatása a betegekben, de várhatóan variábilis, mivel a betegekben a pozakonazol expozíciója változó. Nem ajánlott a pozakonazol sziirolimusszal való együttes alkalmazása, és ezt, amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a sziirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a sziirolimusz minimális koncentrációját a teljes vérben. Meg kell határozni a sziirolimusz koncentrációját a pozakonazzal történő kezelés elkezdésekor, az együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a sziirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazzal történő együttes alkalmazáskor a sziirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális sziirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megcélozni, és gondosan figyelni kell a panaszokat és a klinikai tüneteket, laboratóriumi paramétereket és szövetszövetbiopsziákat.

Ciklosporin

Stabil ciklosporin-dózist kapó szívtranszplantált betegekben a naponta egyszer 200 mg-os dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió olyan mértékben emelte a ciklosporin-koncentrációkat, ami dóziscsökkentést tett szükségessé. Klinikai hatásossági vizsgálatok során emelkedett ciklosporin-szintek következtében kialakult súlyos mellékhatásokkal járó eseteket, köztük nephrotoxicitást és egy esetben halálos kimenetelű leukoencephalopathiát jelentettek. A ciklosporin-kezelésben részesülő betegek esetében a pozakonazol-kezelés megkezdésekor a ciklosporin adagját csökkenteni kell (pl. az aktuális adag háromnegyedére). Ezt követően a ciklosporin vérszintjét gondosan monitorozni kell a pozakonazzal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a ciklosporin dózisát szükség szerint kell változtatni.

Takrolimusz

A pozakonazol a takrolimusz (0,05 mg/ttkg egy dózisban) C_{max} és AUC értékét 121%-kal, illetve 358%-kal emelte. A klinikai hatásossági vizsgálatok során kórházi felvételt és/vagy a pozakonazol leállítását szükségessé tevő, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat észleltek. A pozakonazol-kezelés elkezdésekor már takrolimuszt kapó betegekben a takrolimusz dózisának csökkentése javasolt (pl. az aktuális dózis kb. egyharmadára). A takrolimusz vérszintjét ezután gondosan monitorozni kell a pozakonazzal történő együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a takrolimusz dózisát szükség szerint kell változtatni.

HIV-proteáz-inhibitorok

Mivel a HIV-proteáz-inhibitorok a CYP3A4-szubsztrátjai, a pozakonazol várhatóan emeli ezen retrovírus elleni készítmények plazmaszintjét. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű alkalmazását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke átlagosan 2,6-szeresével, illetve 3,7-szeresével (tartomány: 1,2-szerestől 26-szorosig) emelkedett. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir, valamint ritonavir (300 mg és 100 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű adását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke átlagosan 1,5-szeresével, illetve 2,5-szeresével (tartomány: 0,9-szerestől 4,1-szeresig) emelkedett. A pozakonazolnak az atazanavirral vagy atazanavirral és ritonavirral történő kezeléshez való hozzáadása a plazma bilirubin szintjének emelkedésével járt együtt. Pozakonazzal történő egyidejű alkalmazáskor javasolt a retrovírus elleni készítmények – melyek a CYP3A4-szubsztrátjai – mellékhatásainak és toxicitásának gyakori monitorozása.

Midazolám és egyéb, CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta egyszer 10 napon át) 83%-kal emelte az intravénásan adott midazolám (0,05 mg/kg) expozícióját (AUC). Egy másik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az ismételt dózisú, pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta kétszer 7 napon át) az intravénásan adott midazolám (0,4 mg egyszeri adag) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 1,3-szeresével, illetve 4,6-szeresével (tartomány: 1,7-szerestől 6,4-szeresig) emelte. A 7 napon át napi kétszer 400 mg

dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió az intravénásan adott midazolám C_{max} - és AUC-értékét 1,6-szeresével, illetőleg 6,2-szeresével (tartomány: 1,6-szerestől 7,6-szeresig) emelte. A pozakonazol mindkét dózisa a szájon át adott midazolám (2 mg egyszeri per os dózis) C_{max} - és AUC-értékét 2,2-szeresével, illetőleg 4,5-szeresével emelte. Ezenkívül az együttes alkalmazáskor a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg vagy 400 mg) 3-4 órától mintegy 8-10 órára nyújtotta meg a midazolám átlagos terminális felezési idejét.

A szedáció megnyúlásának veszélye miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése, ha a pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt (lásd 4.4 pont).

CYP3A4-en keresztül metabolizálódó kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)

A kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás gyakori monitorozása javasolt pozakonazol egyidejű alkalmazása során. Szükség lehet a kalciumcsatorna-blokkoló dózisének módosítására.

Digoxin

Más azolszármazékok alkalmazását összefüggésbe hozták a digoxin-szintek emelkedésével. Tehát a pozakonazol emelheti a digoxin plazmakoncentrációját, ezért a digoxin-szinteket a pozakonazol-kezelés kezdetekor és leállításakor monitorozni kell.

Szulfonilureák

A glükózkoncentráció csökkent néhány egészséges önkéntesnél, ha a glipizidet együtt adták pozakonazzal. Diabeteses betegeknel glükózkoncentráció monitorozása javasolt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pozakonazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A pozakonazol nem alkalmazható terhesség alatt, hacsak az anyai előny nem múlja felül egyértelműen a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

A pozakonazol kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). A pozakonazol emberi anyatejbe való kiválasztódását nem vizsgálták. A szoptatást a pozakonazol-kezelés kezdetekor abba kell hagyni.

Termékenység

A pozakonazolnak legfeljebb 180 mg/kg (embernél 300 mg-os intravénás adagolási séma mellett mért expozíció 2,8-szerese) dózisban nem volt hatása a hím patkányok termékenységére, illetve legfeljebb 45 mg/kg (embernél 300 mg-os intravénás adagolási séma mellett mért expozíció 3,4-szerese) dózisban a nőstény patkányok termékenységére. A pozakonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásának felméréséhez nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tekintettel arra, hogy a pozakonazol alkalmazásakor jelentettek olyan mellékhatásokat (pl. szédülés, aluszékonyosság, stb.), melyek potenciálisan befolyásolhatják a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését, ezért elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági adatok főként a belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatokból származnak.

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt csak az AML-ben és MDS-ben szenvedő betegeknél vizsgálták, valamint HSCT után már kialakult graft versus host betegség (GvHD), illetve kialakulásának veszélye esetén. A koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény esetén az expozíció maximális időtartama rövidebb volt, mint a belsőleges oldat esetén. Az oldatos infúzió hatására kialakult plazma-expozíció magasabb volt a belsőleges szuszpenzióval megfigyeltnél. A mellékhatások magasabb előfordulási gyakorisága nem zárható ki.

A biztonságossági profil összefoglalása

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény biztonságossága

Egészséges önkéntesek bevonásával végzett kezdeti vizsgálatokban, a 30 percgig perifériás vénás kanülön keresztül beadott egyszeri adag pozakonazol-infúzió következtében 12%-ban fordult elő (4%-ban thrombophlebitis) infúzió helyén fellépő reakció. A perifériás vénás kanülön keresztül beadott többszöri adag pozakonazol következtében trombophlebitis lépett fel (60%-os előfordulás). Ezért a soron következő vizsgálatokban a pozakonazol centrális vénás katéterrel adták be. Amikor centrális vénás katéter nem állt rendelkezésre, a betegek 30 percgig egyszeri infúziót kaptak perifériás vénás kanülön keresztül. A 30 percnél tovább tartó perifériás infúziós idő az infúzió helyén fellépő reakciók és a thrombophlebitis magasabb incidenciájához vezet.

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont 268 betegen értékelték. Gomba elleni profilaxisként pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kapó betegeket vontak be a koncentrátum összehasonlítás nélküli farmakokinetikai és biztonságossági vizsgálatába (5520-es vizsgálat). Tizenegy beteg kapott napi egyszer 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt, 21 beteg kapott 200 mg-os napi adagot átlagosan 14 napig, és 237 beteg kapott 300 mg-os napi adagot átlagosan 9 napig. Nincsenek rendelkezésre álló biztonságossági adatok a > 28 napos alkalmazás esetén. Idősekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás (>25%) a napi egyszeri 300 mg adag pozakonazol intravénás alkalmazásakor megjelenő hasmenés (32%) volt.

A leggyakoribb (>1%), a napi egyszeri 300 mg pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény adásának felfüggesztéséhez vezető mellékhatás az AML (1%) volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal követően jelentettek*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	neutropenia
Nem gyakori:	thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia, lépinfarktus
Ritka:	haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, haemorrhagia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	allergiás reakció
Ritka:	túlérzékenységi reakció
Endokrin betegségek és tünetek	
Ritka:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérum gonadotropin
Nem ismert:	pseudoaldosteronizmus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori:	elektrolitegyensúly-zavar, anorexia, étvágytalanság, hypokalaemia, hypomagnesaemia
Nem gyakori:	hyperglykaemia, hypoglykaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	szokatlan álmok, zavartság, alvászavar
Ritka:	pszichés zavarok, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, dysgeusia
Nem gyakori:	konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor, aphasia, insomnia
Ritka:	cerebrovascularis történés, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	homályos látás, photophobia, csökkent látásélesség
Ritka:	diplopia, scotoma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Ritka:	halláskárosodás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	hosszú QT szindróma [§] , kóros elektrokardiogram [§] , palpitatio, bradycardia, supraventricularis extrasystolék, tachycardia
Ritka:	torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés-lézésleállás, szívelégtelenség, myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	hypertonia
Nem gyakori:	hypotonia, thrombophlebitis, vasculitis
Ritka:	tüdőembólia, mélyvénás trombózis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	köhögés, epistaxis, csuklás, orrdugulás, pleurális fájdalom, tachypnoe
Ritka:	pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	hányinger
Gyakori:	hányás, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia, székrekedés, anorectalis discomfort érzés
Nem gyakori:	pancreatitis, bélgázosság, enteritis, gyomortáji discomfort érzés, bőfőgés, gastrooesophagealis refluxbetegség, szájüregi oedema
Ritka:	gastrointestinalis vérzés, ileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	emelkedett májfunkciós értékek (emelkedett GPT [ALAT], emelkedett GOT [ASAT]), emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett GGT)
Nem gyakori:	hepatocellularis károsodás, hepatitis, sárgaság, hepatomegalia, cholestasis, májtoxicitás, abnormális májfunkció
Ritka:	májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, csillagnaevusok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus
Nem gyakori:	szájfekély, alopecia, dermatitis, erythema, petechiák
Ritka:	Stevens–Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	hátfájás, nyakfájás, izom- és csontfájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint
Ritka:	renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	menstruációs zavar
Ritka:	emlőfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori:	ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet, mellkasi discomfort, gyógyszerintolerancia, remegésérzés, fájdalom az infúzió helyén, phlebitis az infúzió helyén, thrombosis az infúzió helyén, nyálkahártya-gyulladás
Ritka:	nyelvödéma, arcödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nem gyakori:	megváltozott gyógyszer szintek, csökkent foszforszint, abnormális mellkas-röntgen

* A belsőleges oldatnál, a gyomornedv-ellenálló tablettánál és a koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménynél megfigyelt mellékhatások alapján.

§ Lásd 4.4 pont.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A forgalomba hozatalt követő felügyelet kapcsán halálos kimenetelű májkárosodást jelentettek (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs tapasztalat a koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény túladagolásával.

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazol belsőleges szuszpenziót legfeljebb 1600 mg/nap dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túladagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg pozakonazol belsőleges szuszpenziót vett be naponta kétszer három napon át. A vizsgáló nem észlelt mellékhatást.

A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel. Pozakonazol túladagolás esetén speciális kezelés nem áll rendelkezésre. Szupportív terápia alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gomba elleni szerek, triazolszármazékok, ATC kód: J02A C04.

Hatásmechanizmus

A pozakonazol gátolja a lanoszterol-14 α -demetiláz enzimet (CYP51), amely az ergoszterol-bioszintézis egyik alapvető lépését katalizálja.

Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatásos: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*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* és *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatásos a *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajokkal szemben; a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókkal szemben.

Rezisztencia

Azonosítottak olyan klinikai izolátumokat, amelyek pozakonazollal szemben csökkent érzékenységet mutattak. A rezisztencia fő mechanizmusa a szubsztitúció a célfehérjén, a CYP51-en.

Aspergillus spp-re vonatkozó epidemiológiai határértékek (Cut-off Values) (ECOFF)

A pozakonazolra vonatkozó ECOFF értékeket, amelyek a vad típusú (wild type) populációt a szerzett rezisztenciával rendelkező izolátumoktól megkülönböztetik, az EUCAST módszerrel határozták meg.

EUCAST ECOFF értékek:

- *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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az *Aspergillus* spp. klinikai határértékeinek megállapításához. Az ECOFF értékek nem egyenértékűek a klinikai határértékekkel.

Határérték koncentrációk

EUCAST minimális gátló koncentráció (MIC; minimal inhibitory concentration) határérték koncentrációk pozakonazolra [érzékeny (S); rezisztens (R)]:

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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat egyéb *Candida* fajok klinikai határérték koncentrációinak megállapításához.

Kombináció más antifungális szerekkel

A kombinált antifungális kezelések alkalmazása várhatóan nem csökkenti sem a pozakonazol, sem az egyéb kezelések hatásosságát; jelenleg azonban nem áll rendelkezésre arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a kombinációs kezelés további előnyt jelentene.

Klinikai tapasztalat

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel végzett áthidaló („bridging”) vizsgálat összefoglalása

A nem összehasonlító, multicentrikus, 5520-as vizsgálatban a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték.

A 5520-as vizsgálatba összesen 279 betegek voltak be, beleértve azt a 268 beteget, akik legalább egy adag pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kaptak. A 0. kohorsz vizsgálati csoportban a centrális vénába adott egyszeri adag pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz tolerálhatóságát vizsgálták.

Az 1. és 2. kohorsz vizsgálati csoport olyan AML-ben vagy MDS-ben szenvedő betegekből állt, akik nemrég részesültek kemoterápiában és akiknél már kialakult vagy feltételezhetően ki fog alakulni jelentős neutropenia. Két eltérő adagolást vizsgáltak az 1. és 2. kohorsz vizsgálati csoportban: 200 mg kétszer az első nap, majd 200 mg naponta egyszer ezután (1. kohorsz vizsgálati csoport) és 300 mg kétszer az első napon, majd ezt követően 300 mg naponta egyszer (2. kohorsz vizsgálati csoport)

Az 3. kohorsz vizsgálati csoport a következő betegekből állt: 1) AML-ben vagy MDS-ben szenvedő betegek, akik nemrég részesültek kemoterápiában és akiknél már kialakult vagy feltételezhetően ki fog alakulni jelentős neutropenia vagy 2) haemopoeticus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik immunszuppresszív kezelést kapnak a graft versus host betegség (GvHD) megelőzésére. Ilyen típusú betegeket előzőleg már vizsgáltak a pozakonazol belsőleges szuszpenzió egy pivotális kontrollos vizsgálatában. Az 1. és 2. kohorsz vizsgálati csoport farmakokinetikai és biztonságossági eredményei alapján a 3. kohorsz vizsgálati csoport minden alanya 300 mg-ot kapott kétszer az első napon, majd ezt követően 300 mg-ot naponta egyszer.

A teljes betegpopuláció átlagéletkora 51 év volt (tartomány: 18–82 év), 95%-uk volt fehér bőrű, a legnagyobb etnikum a spanyol- vagy latinajkú volt (92%), és 55% volt férfi. A vizsgálatban 155 (65%) AML-ben vagy MDS-ben szenvedő beteget, és 82 (35%) HSCT-ben részesült beteget kezeltek, amelyek vizsgálat kezdetekor fennálló primer betegségek voltak.

Farmakokinetikai mintasorozatot gyűjtöttek az 1. napon és a dinamikus egyensúlyi állapot elérésekor a 14. napon az 1. és 2. kohorsz vizsgálati csoport minden alanyától, és a 10. napon a 3. kohorsz vizsgálati csoportban az alanyok egyik alsóportjától. Farmakokinetikai analízissorozat alapján a 300 mg naponta egyszeri adaggal kezelt betegek 94%-a 500-2500 ng/ml Cav dinamikus egyensúlyi állapotot ért el. [Cav a pozakonazol átlagos koncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban, amelyet AUC/adagolási intervallum (24 óra) hányadosaként számoltak ki.]. Ezt az expozíciót a pozakonazol belsőleges szuszpenzió farmakokinetikája/farmakodinamikája alapján választották. Azok a vizsgálati

alanyok, akik 300 mg naponta egyszeri adagot kaptak, átlagosan 1500 ng/ml Cav dinamikus egyensúlyi állapotot értek el.

A pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok összefoglalása

Invazív aspergillosis

A szájon át adott, napi 800 mg, több részletre elosztott pozakonazol belsőleges szuszpenziót az invazív aspergillosis kezelésére olyan betegeknél vizsgálták, akik amfotericin B-re (a liposzómás gyógyszerformákat is beleértve) vagy itrakonazolra rezisztens betegségben szenvedtek, illetve akik intoleránsak voltak ezen gyógyszerekkel szemben, egy nem összehasonlítható, mentő („salvage”) kezelési vizsgálatban. A klinikai kimenetelt egy egészségügyi adatok retrospektív áttekintéséből származó külső kontrollcsoport eredményeivel hasonlították össze. A külső kontrollcsoport 86, a rendelkezésre álló terápiával (lásd az előbbieken) nagyjából ugyanabban az időben és ugyanazonokon a helyszíneken kezelt betegből állt, mint a pozakonazzal kezelt betegek. Az aspergillosis esetek nagy részét mind a pozakonazol-csoportban (88%), mind a külső kontrollcsoportban (79%) a megelőző kezelésre rezisztensnek tekintették.

Amint a 3. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-nál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban nem egy prospektív, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

3. táblázat A pozakonazol belsőleges szuszpenzió összesített hatásossága invazív aspergillosisban a kezelés végén, külső kontrollcsoporttal összehasonlítva

	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Külső kontrollcsoport
Összesített válasz	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Sikeresség fajonként		
Minden eset mikológiaiilag megerősítve		
<i>Aspergillus spp.</i> ³	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

24, igazoltan vagy feltételezhetően fusariosisban szenvedő betegből 11-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 124 napig, legfeljebb 212 napig. Az amfotericin B-t vagy itrakonazol nem toleráló vagy ezekre rezisztens fertőzésben szenvedő tizenhét betegből hetet a reagálók közé soroltak.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

11 betegből 9-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középértéken 268 napig, legfeljebb 377 napig. Ezek közül a betegek közül ötnek volt chromoblastomycosis, amit *Fonsecaea pedrosoi* okozott, és négynek mycetomája, amit főleg *Madurella* fajok okoztak.

Coccidioidomycosis

16 betegből 11-et kezeltek sikeresen (a kiinduláskor észlelt tünetek és jelek teljes vagy részleges megszűnése a kezelés végén) napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval több részre osztva középértéken 296 napig, legfeljebb 460 napig.

³ Beleértve más kevésbé gyakori fajokat vagy az ismeretlen fajokat

Az invazív gombafertőzések (IGF) profilaxisa (316-os és 1899-es vizsgálat)

Két randomizált, kontrollos, profilaxisvizsgálatot végeztek invazív gombafertőzések kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek körében.

A 316-os egy randomizált, kettős vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol kapszulával (400 mg naponta egyszer) graft versus host (GVH) reakcióban szenvedő, allogén haemopoetikus őssejt-transzplantációban részesült betegek körében. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidenciája volt a randomizációt követő 16. héten, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelés időtartama alatt (a vizsgálati készítmény első adagolásától az utolsó adagolásig + 7 nap). A bevont betegek többségénél (377/600, [63%]) akut 2-es vagy 3-as fokú vagy krónikus extenzív (195/600, [32,5%]) GVH reakció volt a vizsgálat kezdetén. A kezelés átlagos időtartama 80 nap volt a pozakonazol és 77 nap a flukonazol esetében.

Az 1899-es egy randomizált, az értékelő szempontjából vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol belsőleges szuszpenzióval (400 mg naponta egyszer) vagy itrakonazol belsőleges szuszpenzióval (200 mg naponta kétszer) neutropeniás betegek körében, akik akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasiás szindróma miatt citotoxikus kemoterápiában részesültek. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelési időtartam alatt, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a randomizációt követő 100 nap múlva. A leggyakoribb alapbetegség az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia volt (435/602, [72%]). A kezelés átlagos időtartama 29 nap volt a pozakonazol és 25 nap a flukonazol/itrakonazol esetében.

Mindkét profilaxisvizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő infekció. A két vizsgálat eredményeit lásd az 4. és 5. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknél a kontrollesoporthoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő *Aspergillus* fertőzés.

4. táblázat Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll^a	P-érték
Az igazolt/valószínű IGF-es betegek százaléka (%)			
Kezelési időtartam^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Rögzített időtartam^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

5. táblázat Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll ^a
Az igazolt/valószínű Aspergillostis betegek százaléka (%)		
Kezelési időtartam^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fix időtartamú^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

Az 1899-es vizsgálatban szignifikáns csökkenés mutatkozott a bármely okból bekövetkező halálozásban a pozakonazol javára [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a randomizációt követő legfeljebb 100 napig a túlélés valószínűsége a pozakonazol kapók körében szignifikánsan nagyobb volt. Ez a túlélési előny akkor is megmutatkozott, ha az értékelés a bármely okból bekövetkezett halálozást ($P=0,0354$), illetve akkor is, ha az IGF-hez kapcsolódó halálozást ($P=0,0209$) vette figyelembe.

A 316-os vizsgálatban az összhálozás hasonló volt (POS, 25%; FLU, 28%); azonban az IGF-hez kapcsolódó halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a POS-csoportban (4/301) a FLU-csoporttal összehasonlítva (12/299; $P=0,0413$).

Gyermekek

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel nincsen gyermekgyógyászati tapasztalat.

Egy invazív gombafertőzéses vizsgálat során tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 800 mg/nap dózissal. A 16 gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a ≥ 18 éves betegeknél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 600 mg/nap dózissal invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es sz. vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezekben a < 18 éves betegekben hasonlóan mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak a ≥ 18 éves betegekéhez.

A biztonságosságot és hatásosságot 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Elektrokardiogram-értékelés

Egy 12 órás időszakban többször készítették időzített EKG-t a pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagolása előtt és alatt (400 mg naponta kétszer, magas zsírtartalmú táplálékkal) 173 egészséges, 18 és 85 év közötti önkéntes férfinnál és nőnél. Nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az átlagos QTc- (Fridericia) intervallumban a kiinduláshoz képest.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A MIC értékkel osztott teljes gyógyszer-expozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. *Aspergillus*-szal fertőzött betegek esetében a kritikus arány ~200 volt. Az *Aspergillus*-szal fertőzött betegeknél különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd a 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet).

Eloszlás

300 mg pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz 90 percig történő adását követően az átlagos maximális plazmakoncentráció az infúzió végén 3280 ng/ml (74% CV) volt. A pozakonazol farmakokinetikája az adagolással arányosan változik a terápiás adagolási tartományban (200-300 mg) adott egy vagy több dózis adását követően. A pozakonazol megoszlási térfogata 261 liter, amely extravaszkuláris eloszlásra utal.

A pozakonazol nagymértékben kötődik (> 98%) fehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz.

Biotranszformáció

A pozakonazolnak nincs jelentős keringő metabolitja. A keringő metabolitok nagy része a pozakonazol glükuronid-konjugátuma, és csak kis mennyiségben figyeltek meg oxidatív (CYP450 által mediált) metabolitokat. A vizelettel és széklettel ürülő metabolitok a pozakonazol szuszpenzió radioizotóppal jelölt dózisének mintegy 17%-át teszik ki.

Elimináció

300 mg pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény adását követően a pozakonazol lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 27 óra, átlagos clearance-e 7,3 l/óra. ^{14}C -gyel jelölt pozakonazol szuszpenzió adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis < 0,2%-a az anyavegyület). Az egyensúlyi állapotú plazmakoncentráció 300 mg-os dózis alkalmazása esetén (telítő adag naponta kétszer az 1. napon, majd naponta egyszer ezután) 6 nap alatt alakul ki.

Egyetlen adag pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény beadását követően a plazmakoncentráció az 50-200 mg-os dózistartományban az adagolással arányosnál nagyobb mértékben növekedett; összehasonlításképp, a 200-300 mg dózistartományban az adagolással arányos növekedést figyeltek meg.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Gyermekek (< 18 év)

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel nincsen gyermekgyógyászati tapasztalat (lásd 4.2 és 5.3 pont).

Nem

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

Idősek

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz farmakokinetikája hasonló fiatal és idős betegeknél. A biztonságosság tekintetében nem figyeltek meg általában különbséget az idős és fiatal betegek között, ezért a dózis módosítása nem javasolt idős betegeknél.

Rassz

A különböző rasszok esetén nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz vonatkozásában.

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió AUC és C_{max} értéke mérsékelten csökkent (16%) fekete bőrű vizsgálati alanyoknál a kaukázusiakhoz viszonyítva. Azonban a pozakonazol biztonságossági profilja a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között hasonló volt.

Testtömeg

Egy tablettá kisereléssel végzett farmakokinetikai modellezés alapján a 120 kg-nál nagyobb tömegű betegeknek alacsonyabb lehet a pozakonazol expozíciója. Ezért a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegeket az áttöréssel gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az alacsony testtömegű betegeknek (< 60 kg) nagyobb valószínűséggel alakulnak ki magasabb pozakonazol plazmakoncentrációk, és a mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani őket.

Vesekárosodás

Egyetlen dózis pozakonazol belsőleges szuszpenzió adását követően az enyhe és mérsékelt mértékben károsodott veseműködés ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolta a pozakonazol farmakokinetikáját; így dózismódosítás nem szükséges. Súlyos mértékben károsodott veseműködésű alanyoknál ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/perc/1,73 m²) a pozakonazol AUC-je nagymértékben variabilis volt [$> 96\%$ CV (variancia-koefficiens)] az egyéb vesecsoportokkal összehasonlítva [$< 40\%$ CV]. Mivel azonban a pozakonazol nem választódik ki a vesén keresztül jelentős mértékben, a súlyosan károsodott veseműködés várhatóan nem hat a pozakonazol farmakokinetikájára, így a dózis módosítása nem javasolt. A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel. Az expozíció variabilitása miatt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket az áttöréssel gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2 pont).

Hasonló ajánlások érvényesek a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményre is; jóllehet a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel nem végeztek specifikus vizsgálatot.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek (csoportonként hat fő) egyetlen 400 mg-os, szájon át adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagot követően az átlagos AUC 1,3 - 1,6-szor magasabb volt, mint a normális májfunkciójú, egyebekben hasonló tulajdonságú kontroll betegeknek. A szabad koncentrációkat nem mérték, így nem zárható ki, hogy a szabad pozakonazol-expozíció nagyobb mértékben növekedett, mint az össz AUC esetén megfigyelt 60%-os növekedés. Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) a csoportok adott sorrendjében kb. 27 órától legfeljebb ~43 órára növekedett. Az adag módosítása az enyhétől a súlyos fokúig terjedő májkárosodásban szenvedő betegeknek nem javasolt, de a magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság ajánlott.

Hasonló ajánlások érvényesek a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményre is; jóllehet a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel nem végeztek specifikus vizsgálatot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazollal végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

Neuronalis phospholipidosis jelentkezett kutyáknál ≥ 3 hónapos kezelés esetén, melynek során a szisztémás expozíció humán terápiás dózisok esetén kialakulónál alacsonyabb volt. Ezt az eltérést egy éven át kezelt majmoknál nem észlelték. Tizenkét hónapos, kutyákon és majmokon végzett neurotoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a központi vagy a perifériás idegrendszerre kifejtett funkcionális hatásokat a terápiás értéknél nagyobb szisztémás expozíció esetén.

Az alveolusok dilatációját és obstrukcióját eredményező pulmonalis phospholipidosist figyeltek meg egy kétéves, patkányokon végzett vizsgálatban. Az eltérések alapján nem lehet feltétlenül következtetni az emberben kialakuló funkcionális változások lehetőségére.

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisu biztonságossági farmakológiai vizsgálatban 300 mg intravénás infúzióban adagolt emberi terápiás dózisok esetén kialakuló koncentrációknál 8,9-szer nagyobb maximális plazmakoncentrációk esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardiális dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisu biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulóknál 2,2-ször nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmoknál emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a humán terápiás dózisok esetén kialakulóknál 2,2-ször, illetve 8,9-szer nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

Egy esetben dózisu független thrombus/tüdőembólia fordult elő az 1 hónapos, ismételt dózisu, majmokkal végzett vizsgálatban. Ennek az észlelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Reprodukciós, peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat patkányokon végeztek. Az emberi terápiás dózisok esetén kialakulóknál alacsonyabb expozíció esetén a pozakonazol csontvázeltéréseket és malformációt, dystokiát, megnyúlt vemhességet, csökkent átlagos alomméretet és postnatalis életképességet okozott. Nyulaknál a pozakonazol embriotoxikusnak bizonyult a terápiás dózisok esetén kialakulóknál nagyobb expozíció mellett. A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan ezeket a reprodukcióra kifejtett hatásokat a kezeléssel összefüggő, a szteroid-bioszintézisre kifejtett hatásokra vezetik vissza.

A pozakonazol nem volt genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatok az emberre kifejtett különös veszélyt nem igazoltak.

Egy nem-klinikai, nagyon fiatal kutyákkal (2-8 hetes kortól adagolva) végzett vizsgálatban, a pozakonazol intravénásan adagolva, az agykamra növekedésének magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg a kezelt állatokban a kontroll állatokhoz képest. Nem figyeltek meg különbséget az agykamra növekedésének incidenciájában a kontroll és a kezelt állatok között a következő 5 hónapos terápiamentes időszak után. Nem volt neurológiai, viselkedésbeli vagy fejlődési abnormalitás az ilyen eltéréssel rendelkező kutyákban, és nem tapasztaltak hasonló agyi abnormalitást fiatal kutyáknak (4 naptól a 9 hónapos korig) adott orális pozakonazol mellett. Ennek az eltérésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD)
dinátrium-edetát
sósav [a pH beállításához]
nátrium-hidroxid [a pH beállításához]
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Noxafilt tilos hígítani a következőkkel:

Ringer-laktát oldattal
5%-os dextróz Ringer-laktát oldattal
4,2%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt feloldás után azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldat legfeljebb 24 órán keresztül tárolható hűtőszekrényben 2°C-8°C-on. Ezt a gyógyszert kizárólag egyszer szabad felhasználni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

16,7 ml oldatot tartalmazó I-es típusú üveg injekciós üveg bróm-butil gumidugóval és alumínium fóliával lezárva.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz beadására vonatkozó utasítások

- Várjon, amíg a hűtött Noxafil szobahőmérsékletűre melegszik.
- Aszeptikus körülmények között adjon hozzá 16,7 ml pozakonazol egy kompatibilis, a kívánt (1 mg/ml-nél nem hígabb, de 2 mg/ml-nél nem töményebb) végkoncentrációtól függően 150 ml és 283 ml közötti mennyiségű oldószert (az oldószerek listáját lásd alább) tartalmazó infúziós zsákhoz (vagy palackhoz).
- Adja be lassú intravénás infúzióban a centrális vénába centrális vénás katéterrel vagy perifériásan bevezetett centrális katéterrel (PICC) körülbelül 90 perc alatt. A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt nem szabad bólus injekcióban beadni.
- Ha centrális vénás katéter nem áll rendelkezésre, egyszeri infúzió beadható perifériás vénás kanülön keresztül olyan mennyiségben, amely körülbelül 2 mg/ml-es koncentrációt eredményez. Ha az infúzió perifériás vénás kanülön keresztül kerül beadásra, azt körülbelül 30 perc alatt be kell adni.
Figyelmeztetés: A klinikai vizsgálatokban az ugyanabba a vénába adott többszöri perifériás infúzió az infúzió helyén fellépő reakciókat eredményezett (lásd 4.8 pont).
- A Noxafil egyszer szabad felhasználni.

A következő gyógyszerek adhatóak be egyidőben ugyanazzal az intravénás szerelékkel (vagy kanüllel) a Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel együtt:

Amikacin szulfát
Kaszpofungin
Ciprofloxacin
Daptomicin
Dobutamin hidroklorid
Famotidin
Filgrasztim
Gentamicin szulfát
Hidromorfon hidroklorid
Levofloxacin
Lorazepam

Meropenem
Mikafungin
Morfium szulfát
Norepinefrin bitartrát
Kálium-klorid
Vancomicin hidroklorid

Semmilyen más, a fenti táblázatban nem szereplő készítményt nem szabad együtt beadni a Noxafillal ugyanabban az intravénás szerelékben (vagy kanülben).

Az alkalmazás előtt a Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e részecskéket. A Noxafil oldat színe színtelen-halványsárga. Az e tartományban lévő színváltozatok nem befolyásolják a készítmény minőségét.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Noxafilt tilos hígítani a következőkkel:

Ringer-laktát oldattal
5%-os dextróz Ringer-laktát oldattal
4,2%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal

Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető:

5%-os dextróz vizes oldat
0,9%-os nátrium-klorid
0,45%-os nátrium-klorid
5%-os dextróz és 0,45%-os nátrium-klorid
5%-os dextróz és 0,9%-os nátrium-klorid
5%-os dextróz és 20 mEq kálium-klorid

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/004 1 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.
Az forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. október 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazol tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Folyékony glükózt, nátrium-benzoátot (E211), benzil-alkoholt és propilén-glikolt (E1520) is tartalmaz.

Lásd a mellékelt betegtájékoztatót is!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

105 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó palack.
Adagolókanál

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt alaposan felrázandó.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Noxafil belsőleges szuszpenzió és a tabletták **NEM** helyettesíthető egymással.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A palack felbontásától számított négy hét után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni. A felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Noxafil

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazol tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Folyékony glükózt, nátrium-benzoátot (E211), benzil-alkoholt és propilén-glikolt (E1520) is tartalmaz.

Lásd a mellékelt betegájékoztatót is!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

105 ml
belsőleges szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt alaposan felrázandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A palack felbontásától számított négy hét után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni. A felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy gyomornedv-ellenálló tabletta 100 mg pozakonazol tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

24 db gyomornedv-ellenálló tabletta
96 db gyomornedv-ellenálló tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Noxafil belsőleges szuszpenzió és a tabletta NEM helyettesíthető egymással.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/002	24 db tableta
EU/1/05/320/003	96 db tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

noxafil tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tableta
pozakonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Noxafil 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 300 mg pozakonazol tartalmaz.
18 mg pozakonazol tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD), dinátrium-edetát, sósav és nátrium-hidroxid [a pH beállításához], injekcióhoz való víz.
Magas nátriumtartalom. Lásd a mellékelt betegájékoztatót is!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Injekciós üveg egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/320/004 1 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Noxafil 300 mg steril koncentrátum
pozakonazol
Hígítás után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Lásd a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Noxafil 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió pozakonazol

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Noxafil szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Noxafil?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Noxafil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Noxafil egy pozakonazolnak nevezett gyógyszert tartalmaz. Ez a szer a gomba elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Számos, különböző gombafertőzés megelőzésére és kezelésére használják.

Ez a gyógyszer a fertőzést okozó gombák némely típusának elpusztításával vagy szaporodásának megállításával fejt ki a hatását.

A Noxafil a következő gombafertőzések kezelésére alkalmazható felnőtteknél, amennyiben egyéb gomba elleni gyógyszerek hatástalanok voltak, vagy abba kellett hagynia szedésüket:

- az Aspergillus családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek a gomba elleni hatású amfotericin B vagy itraconazol gyógyszerekre nem javultak, vagy e gyógyszereket le kellett állítani;
- a Fusarium családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- gombák által okozott, kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzések esetén, melyek itraconazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itraconazol-kezelést le kellett állítani;
- a Coccidioides nevű gomba által okozott fertőzések esetén, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itraconazzal vagy a flukonazzal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha e gyógyszereket le kellett állítani;
- a Candida családba tartozó gombák által okozott száj- vagy torokfertőzések esetén (amiket szájpenésznek is neveznek), amelyeket korábban nem kezeltek.

Ez a gyógyszer alkalmazható gombás fertőzések megelőzésére is olyan felnőtteknél, akiknél nagy a kockázata a következő gombabetegségek kialakulásának:

- olyan betegeknél, akiknek gyenge az immunrendszere „akut mieloid leukémia” (AML) vagy „mielodiszplázias szindróma” (MDS) elleni kemoterápia miatt.
- olyan betegeknél, akik vértépző őssejt átültetés (HSCT) után nagy dózisu, az immunrendszer működését gátló kezelést kaptak.

2. Tudnivalók a Noxafil szedése előtt

Ne szedje a Noxafilt:

- ha allergiás a pozakonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terfenadint, asztemizolt, ciszapridet, pimozidot, halofantrint, kinidint, bármilyen ergot alkaloidokat (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint) vagy sztatint tartalmazó gyógyszert szed (mint pl. szimvasztatint, atorvasztatint vagy lovasztatint).

Ne szedje a Noxafilt, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Noxafil” fejezetet, amelyben azokról az egyéb gyógyszerekről talál információt, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Noxafillal.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnek allergiás reakciója volt más gomba elleni gyógyszerre, melyek közé tartozik a ketokonazol, a flukonazol, az itrakonazol vagy a vorikonazol.
- Önnek májbetegsége volt vagy van. A gyógyszer szedése alatt szüksége lehet vérérvizsgálatok elvégzésére.
- súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, mert ezek az állapotok korlátozhatják a gyógyszer hatásosságát.
- Ön kóros szívritmus-vizsgálati (EKG) eredménnyel rendelkezik, mely megnyúlt QTc-szakaszt mutat.
- Önnek szívizomgyengesége vagy szívelégtelensége van.
- Önnek nagyon lassú a szívverése.
- Önnek bármilyen szívritmuszavara van.
- az Ön vérében nem megfelelő mennyiségben van jelen a kálium, a magnézium vagy a kalcium.
- Ön vinkrisztint, vinblasztint vagy egyéb „vinka alkaloidokat” (a rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek) szed.

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha a Noxafil szedése alatt súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mivel előfordulhat, hogy a gyógyszer nem a megfelelő módon hat. További információkat lásd a 4. pontban.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil gyermekeknek és serdülőknek (17 éves vagy annál fiatalabb) nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Noxafil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Noxafilt, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

- terfenadin (allergia kezelésére)
- asztemizol (allergia kezelésére)
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére)
- pimozid (a Tourette-betegség és mentális betegség tüneteinek kezelésére)
- halofantrin (malária kezelésére)
- kinidin (szívritmuszavar kezelésére).

A Noxafil emelheti az alábbi gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyos szívritmuszavarokat idézhet elő:

- bármilyen olyan gyógyszer, amely „ergot alkaloidokat” tartalmaz (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint), amelyeket migrén kezelésére használnak. A Noxafil emelheti e gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyosan csökkentheti a kéz ujjainak vagy a láb ujjainak vérellátását és károsodást okozhat.
- „sztatin” (mint pl. szimvasztatin, atorvasztatin vagy lovasztatin), melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak.

Ne szedje a Noxafilt, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Egyéb gyógyszerek

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket tilos a Noxafillal együtt szedni. A fent megnevezett gyógyszereken kívül léteznek más olyan gyógyszerek, amelyek magukban hordozzák a ritmuszavarok veszélyét, ami fokozottabb lehet, ha ezeket Noxafillal együtt szedik. Feltétlenül sorolja fel kezelőorvosának az összes, Ön által szedett gyógyszert (a vényköteleseket és a vény nélkül kaphatóakat is).

Bizonyos gyógyszerek emelhetik a Noxafil szintjét a vérben, növelve ezzel a Noxafil okozta mellékhatások kockázatát.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Noxafil hatásosságát, mivel csökkentik a Noxafil szintjét a vérben:

- rifabutín és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutín-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére és a rifabutín lehetséges mellékhatásainak monitorozására lesz szükség.
- néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére használt gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál vagy a primidon.
- efavirenz és foszamprenavir, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.
- a gyomorsavat csökkentő gyógyszerek, mint például a cimetidin és a ranitidin vagy az omeprazol és az ehhez hasonló, protonpumpa-gátlónak nevezett gyógyszerek.

A Noxafil növelheti néhány más gyógyszer mellékhatásainak kockázatát, mivel emeli e gyógyszerek szintjét a vérben. Ezek a következők:

- vinkrisztin, vinblasztin és egyéb „vinka alkaloidok” (daganatok kezelésére)
- ciklosporin (szervátültetéshez kapcsolódó kezelésre)
- takrolimusz és szirolimusz (szervátültetések során alkalmazott kezelések)
- rifabutín (bizonyos fertőzések kezelésére)
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló, proteázgátlóknak nevezett gyógyszerek (pl. lopinavir és atazanavir, melyeket ritonavirrel együtt adnak)
- midazolám, triazolám, alprazolám és néhány egyéb „benzodiazepin”-nek nevezett gyógyszer (nyugtatók vagy izomlazítók)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin és néhány egyéb „kalciumcsatorna-blokkoló”-nak nevezett gyógyszer (magas vérnyomás kezelésére)
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére)
- glipizid vagy egyéb „szulfonilureák” (magas vércukorszint kezelésére).

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Noxafil egyidejű bevétele étellel és itallal

A szer felszívódásának javítása érdekében, amikor csak lehetséges, a pozakonazolt étkezés, illetve tápszer adása közben, vagy közvetlenül azt követően kell alkalmazni (lásd 3. pont: „Hogyan kell

szedni a Noxafilt?”). Az alkohol pozakonazolra gyakorolt hatásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne szedje a Noxafilt a terhesség alatt, csak ha kezelőorvosa javasolja. Ha Ön fogamzóképes korú nő, alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert a gyógyszer szedésének ideje alatt. Azonnal keresse fel orvosát, ha a Noxafil-kezelés alatt teherbe esik.

Ne szoptasson a Noxafil-kezelés alatt, mert a gyógyszerből kis mennyiség kiválasztódhat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Noxafil szedése alatt szédülést, aluszékonyságot vagy homályos látást tapasztalhat, melyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ilyen hatást tapasztal, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket, ill. keresse fel kezelőorvosát.

A Noxafil glükózt tartalmaz

A Noxafil körülbelül 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml belsőleges szuszpenzióban. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Noxafil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23mg) nátriumot tartalmaz 5 ml szuszpenzióban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Noxafil nátrium-benzoátot tartalmaz

A készítmény 10 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A Noxafil benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény legfeljebb 1,25 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A Noxafil propilén-glikolt tartalmaz

A készítmény legfeljebb 24,75 mg propilén-glikolt (E1520) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

3. Hogyan kell szedni a Noxafilt?

A Noxafil tablettát és a Noxafil belsőleges szuszpenziót ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ez a hatás elmaradásához vagy a mellékhatások megnövekedett kockázatához vezethet!

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa a Noxafil-kezelés időtartamának meghatározásához, valamint annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e a napi adag módosítására, ellenőrizni fogja az Ön reagálását a kezelésre és az állapotát.

Az alábbi táblázat mutatja az ajánlott adagot és a kezelés időtartamát, mely az Ön fertőzésének típusától függ és kezelőorvosa akár személyre szabottan is beállíthatja. Ne állítsa be saját magának az adagot, illetve ne változtasson a kezelési ütemterven a kezelőorvossal történt előzetes megbeszélés nélkül.

Amikor csak lehetséges, a pozakonazol étkezés, illetve tápszer adása közben, vagy közvetlenül azt követően kell alkalmazni.

Javallat	Ajánlott adagolás és a kezelés időtartama
Ellenálló gombafertőzések kezelése (<i>Terjedő aszpergillózis, fuzáriózis, kromoblasztomikózis/micetóma, kokcidioidomikózis</i>)	Az ajánlott adag 200 mg (egy 5 ml-es adagolókanálnyi) naponta négyszer alkalmazva. Szükség esetén, ha kezelőorvosa javasolja Önnek, bevehet naponta kétszer 400 mg-ot (két 5 ml-es adagolókanálnyt) is, amennyiben képes mindkét adagot étkezés, illetve tápszerfogyasztás közben vagy után bevenni.
Szájpenész első kezelése	A kezelés első napján vegyen be egyszer 200 mg-ot (egy 5 ml-es kanálnyt). Az első napot követően vegyen be 100 mg-ot (2,5 ml) naponta egyszer.
Súlyos gombafertőzések megelőzése	Vegyen be 200 mg-ot (egy 5 ml-es kanálnyt) naponta háromszor.

Ha az előírtnál több Noxafilt vett be

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha elfelejtette bevenni a Noxafilt

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja ezt mielőbb, s a továbbiakban a szokásos módon folytassa az adagolást. Ha azonban már majdnem itt a következő adag bevételének ideje, akkor vegye be azt az adagot a szokásos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja - sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- hányinger vagy hányás, hasmenés
- májproblémákra utaló jelek, amelyek a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, szokatlanul sötét vizelet vagy világos széklet, hányinger különösebb ok nélkül, gyomorproblémák, étvágytalanság vagy szokatlan fáradtság vagy gyengeség, vérvizsgálattal kimutatott májenzimszint-emelkedés lehetnek
- allergiás reakció

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások közül valamelyiket tapasztalja:

Gyakori: az alábbiak 10 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérvizsgálattal kimutatott változás a vér sótartalmában – amelynek jelei a zavartság vagy gyengeség
- abnormális dolgok érzékelése a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, hangyamászás, tűszúrás vagy égető érzés
- fejfájás
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony káliumszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony magnéziumszint

- magas vérnyomás
- étvágytalanság, gyomorfájdalom vagy émelygés, bélgázosság, szájszárazság, ízérzés változás
- gyomorégés (égető érzés a mellkastól felfelé a torokig)
- vérvizsgálattal kimutatható csökkent neutrofilszint, amely a fehérvérsejtek egyik típusa (neutropénia) – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- láz
- gyengeségérzés, szédülés, fáradtság, álmoság
- kiütések
- viszketés
- székrekedés
- kellemetlen érzés a végbélben

Nem gyakori: az alábbiak 100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérszegénység – amelynek jelei a fejfájás, fáradtság vagy szédülés, légszomj vagy sápadtság és a vérvizsgálattal kimutatott alacsony hemoglobinszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), mely spontán vézést okozhat
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony leukocitaszám, ami a fehérvérsejtek egyik típusának csökkenése (leukopénia), emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- az eozinofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának az emelkedése (eozinofília) – ez gyulladás esetén történhet
- a vérerek gyulladása
- szívritmus zavarok
- görcsrohamok
- idegkárosodás (neuropátia)
- szívritmuszavar - amely EKG-val mutatható ki, szívdobogásérzés, lassú vagy gyors szívverés, magas vagy alacsony vérnyomás
- alacsony vérnyomás
- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat
- a lép oxigénellátása megszűnik (lépinfarktus) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat
- súlyos veseproblémák – amelynek jele a fokozott vagy csökkent mennyiségű vizelet, mely a szokásostól eltérő színű
- magas kreatininszint a vérben – amely vérvizsgálattal mutatható ki
- köhögés, csuklás
- orrvérzés
- súlyos, éles mellkasi fájdalom belégzéskor (mellhártyafájdalom)
- nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia)
- csökkent tapintásérzés, illetve érzékelés különösképpen a bőrön
- remegés
- magas vagy alacsony vércukorszint
- homályos látás, fényérzékenység
- hajhullás (alopécia)
- szájfekélyek
- hidegrázás, általános rossz közérzet
- fájdalom, hát- vagy nyakfájdalom, fájdalom a karokban illetve a lábakban
- folyadék visszatartás (ödéma)
- menstruációs problémák (rendellenes hüvelyi vérzés)
- álmatlanság (insomnia)
- beszédzavar (teljes vagy részleges)
- a száj feldagadása
- szokatlan álmok vagy alvászavar
- koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- nyálkahártya-gyulladás

- orrdugulás
- nehézlégzés
- kellemetlen érzés a mellkasban
- bélgázosság
- enyhe – súlyos fokú hányinger, hányás, görcsök és hasmenés, amelyet általában vírus okoz, gyomorfájdalom
- bőfőgés
- nyugtalanság-érzés

Ritka: az alábbiak 1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- tüdőgyulladás – amelynek jele a légszomj és az elszíneződött köpet
- magas vérnyomás a tüdőverőérben (pulmonális hipertónia), mely súlyosan károsíthatja a tüdőt és a szívet
- vérrel kapcsolatos problémák, például véralvadási zavar vagy hosszabb vérzési idő
- súlyos allergiás reakciók, beleértve a bőr kiterjedt felhólyagosodását és hámlását
- mentális problémák, mint pl: nem létező hangok hallása, dolgok látása
- ájulás
- a gondolkodás vagy a beszéd zavara, rángatózó mozgás, mely főleg a kezet érinti, amelyet nem tud kontrollálni
- sztrók – amelynek jele a fájdalom, gyengeség, zsibbadás vagy bizsergés a végtagokban
- sötét folt a látótérben
- szívelégtelenség vagy szívroham, amely a szívverés leállítását és halált okozhat, problémák a szívritmusban, hirtelen halállal
- vérrögök a lábban (mélyvénás trombózis) – amelynek jele a láb erős fájdalma vagy duzzanata
- vérrögök a tüdőben (tüdőembólia) – amelynek jele a légszomj vagy a lélegzéskor jelentkező fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, amelynek jele a vérhányás vagy vér a székletben
- bélelzáródás (intesztinális obstrukció), főleg a vékonybél utolsó szakaszában. Az elzáródás megakadályozza, hogy a béltartalom a vastagbélbe kerüljön, amelynek jele a puffadás, hányás, súlyos székrekedés, étvágytalanság és görcsök
- „hemolitikus-urémias szindróma”, amely a vörösvértestek szétesésével (hemolízis) járó állapot veselégtelenséggel vagy anélkül
- „pancitopénia”, a vér minden sejtjét (vörös- és fehérvérsejteket és vérlemezkéket egyaránt) érintő sejtcsökkenés, amely vérvizsgálatból mutatható ki
- a bőr nagy területen jelentkező, lilás elszíneződése (trombotikus trombocitopénia purpura)
- arc- vagy nyelvduzzanat
- depresszió
- kettős látás
- emlőfájdalom
- a mellékvese elégtelen működése, amely gyengeséget, kimerültséget, étvágytalanságot, bőrelszíneződést okozhat
- az agyalapi mirigy elégtelen működése, amely a férfi és női nemi szervek működésére ható hormonok csökkenését okozza a vérben
- hallászavar

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- pszeudoaldoszteronizmus, ami magas vérnyomást és alacsony káliumszintet (vérvizsgálattal mutatható ki) okoz
- a betegek egy része a Noxafil bevétele után fellépő zavartságról is beszámolt.

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fent felsorolt mellékhatások közül valamelyik Önnél jelentkezik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Noxafilt tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Nem fagyasztható!
- Amennyiben a felbontásától számított négy hét elteltével marad még a palackban szuszpenzió, azt már nem szabad felhasználni. A megmaradt szuszpenziót tartalmazó palackot, kérjük, vigye vissza gyógyszerészének.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Noxafil?

- A Noxafil hatóanyaga a pozakonazol. A belsőleges szuszpenzió egy millilitere 40 milligramm pozakonazol tartalmaz.
- A szuszpenzió egyéb összetevői: poliszorbát 80, szimetikon, nátrium-benzoát (E211), nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, glicerin, xantán gumi, folyékony glükóz, titán-dioxid (E171), benzil-alkohol- és propilén-glikol (E1520)-tartalmú mesterséges cseresznyeízésítés és tisztított víz.

Milyen a Noxafil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Noxafil fehér, cseresznyeízésítésű, 105 ml belsőleges szuszpenzió, borostyán színű üvegpalackba csomagolva. Minden üveg mellett adagolókanál található, amivel a belsőleges szuszpenzió 2,5 és 5 ml-es adagja mérhető ki.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

Gyártó

Cenexi HSC

2, rue Louis Pasteur

F-14200 Hérouville St Clair

Franciaország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +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 Α.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 B.V.
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 58 08
inform_pt@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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Noxafil 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta pozakonazol

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Noxafil szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Noxafilt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Noxafilt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Noxafil egy pozakonazolnak nevezett gyógyszert tartalmaz. Ez a szer a gomba elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Számos, különböző, gombafertőzés megelőzésére és kezelésére használják.

Ez a gyógyszer a fertőzést okozó gombák némely típusának elpusztításával vagy szaporodásának megállításával fejt ki a hatását.

A Noxafil a következő gombafertőzések kezelésére alkalmazható felnőtteknél, amennyiben egyéb gomba elleni gyógyszerek hatástalanok voltak, vagy abba kellett hagynia szedésüket:

- az *Aspergillus* családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek a gomba elleni hatású amfotericin B vagy itrakonazol gyógyszerekre nem javultak, vagy e gyógyszereket le kellett állítani;
- a *Fusarium* családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- gombák által okozott, kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzések esetén, melyek itrakonazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itrakonazol-kezelést le kellett állítani;
- a *Coccidioides* nevű gomba által okozott fertőzések esetén, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itrakonazzal vagy a flukonazzal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha e gyógyszereket le kellett állítani.

Ez a gyógyszer alkalmazható gombás fertőzések megelőzésére is olyan felnőtteknél, akiknél nagy a kockázata a következő gombabetegségek kialakulásának:

- olyan betegeknél, akiknek gyenge az immunrendszere „akut mieloid leukémia” (AML) vagy „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) elleni kemoterápia miatt
- olyan betegeknél, akik vértképző őssejt átültetés (HSCT) után nagy dózisu, az immunrendszer működését gátló kezelést kaptak.

2. Tudnivalók a Noxafil szedése előtt

Ne szedje a Noxafil:

- ha allergiás a pozakonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terfenadint, asztemizolt, ciszapridet, pimozidot, halofantrint, kinidint, bármilyen ergot alkaloidokat (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint) vagy sztatint tartalmazó gyógyszert szed (mint pl. szimvasztatint, atorvasztatint vagy lovasztatint).

Ne szedje a Noxafil, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Noxafil” fejezetet, amelyben azokról az egyéb gyógyszerekről talál információt, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Noxafillal.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnel allergiás reakciója volt más gomba elleni gyógyszerre, melyek közé tartozik a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol vagy a vorikonazol.
- Önnel májbetegsége volt vagy van. A gyógyszer szedése alatt szüksége lehet vérvizsgálatok elvégzésére.
- súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, mert ezek az állapotok korlátozhatják a gyógyszer hatásosságát.
- Ön kóros szívritmus-vizsgálati (EKG) eredménnyel rendelkezik, mely megnyúlt QTc-szakaszt mutat.
- Önnel szívizomgyengesége vagy szívelégtelensége van.
- Önnel nagyon lassú a szívverése.
- Önnel bármilyen szívritmuszavara van.
- az Ön vérében nem megfelelő mennyiségben van jelen a kálium, a magnézium vagy a kalcium.
- Ön vinkrisztint, vinblasztint vagy egyéb „vinka alkaloidokat” (a rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek) szed.

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha a Noxafil szedése alatt súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mivel előfordulhat, hogy a gyógyszer nem a megfelelő módon hat. További információkat lásd a 4. pontban.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil gyermekeknek és serdülőknek (17 éves vagy annál fiatalabb) nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Noxafil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Noxafil, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

- terfenadin (allergia kezelésére)
- asztemizol (allergia kezelésére)
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére)
- pimozid (a Tourette-betegség és mentális betegség tüneteinek kezelésére)
- halofantrin (malária kezelésére)
- kinidin (szívritmuszavar kezelésére).

A Noxafil emelheti az alábbi gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyos szívritmuszavarokat idézhet elő:

- bármilyen olyan gyógyszer, amely „ergot alkaloidokat” tartalmaz (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint), amelyeket migrén kezelésére használnak. A Noxafil emelheti e gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyosan csökkentheti a kéz ujjainak vagy a láb ujjainak vérellátását és károsodást okozhat.
- „sztatin” (mint pl. szimvasztatin, atorvasztatin vagy lovasztatin), melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak.

Ne szedje a Noxafilt, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Egyéb gyógyszerek

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket tilos a Noxafillal együtt szedni. A fent megnevezett gyógyszereken kívül léteznek más olyan gyógyszerek, amelyek magukban hordozzák a ritmuszavarok veszélyét, ami fokozottabb lehet, ha ezeket Noxafillal együtt szedik. Feltétlenül sorolja fel kezelőorvosának az összes, Ön által szedett gyógyszert (a vényköteleseket és a vény nélkül kaphatóakat is).

Bizonyos gyógyszerek emelhetik a Noxafil szintjét a vérben, növelve ezzel a Noxafil okozta mellékhatások kockázatát.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Noxafil hatásosságát, mivel csökkentik a Noxafil szintjét a vérben:

- rifabutin és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutin-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére és a rifabutin lehetséges mellékhatásainak monitorozására lesz szükség.
- néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére használt gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál vagy a primidon.
- efavirenz és foszamprenavir, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.

A Noxafil növelheti néhány más gyógyszer mellékhatásainak kockázatát, mivel emeli e gyógyszerek szintjét a vérben. Ezek a következők:

- vinkrisztin, vinblasztin és egyéb „vinka alkaloidok” (daganatok kezelésére)
- ciklosporin (szervátültetéshez kapcsolódó kezelésre)
- takrolimusz és szirolimusz (szervátültetések során alkalmazott kezelések)
- rifabutin (bizonyos fertőzések kezelésére)
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló, proteázgátlóknak nevezett gyógyszerek (pl. lopinavir és atazanavir, melyeket ritonavirrel együtt adnak)
- midazolám, triazolám, alprazolám és néhány egyéb „benzodiazepin”-nek nevezett gyógyszer (nyugtatók vagy izomlazítók)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin és néhány egyéb „kalciumcsatorna-blokkoló”-nak nevezett gyógyszer (magas vérnyomás kezelésére)
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére)
- glipizid vagy egyéb „szulfonilureák” (magas vércukorszint kezelésére).

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Noxafil szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne szedje a Noxafilt a terhesség alatt, csak ha kezelőorvosa javasolja. Ha Ön fogamzóképes korú nő, alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert a gyógyszer szedésének ideje alatt. Azonnal keresse fel orvosát, ha a Noxafil-kezelés alatt teherbe esik.

Ne szoptasson a Noxafil-kezelés alatt, mert a gyógyszerből kis mennyiség kiválasztódhat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Noxafil szedése alatt szédülést, aluszékonyságot vagy homályos látást tapasztalhat, melyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ilyen hatást tapasztal, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket, ill. keresse fel kezelőorvosát.

A Noxafil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Noxafilt?

A Noxafil tablettát és a Noxafil belsőleges szuszpenziót ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ez a hatás elmaradásához vagy a mellékhatások megnövekedett kockázatához vezethet!

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A készítmény ajánlott adagja 300 mg (három 100 mg-os tablettá) naponta kétszer az 1. nap, aztán ettől kezdve 300 mg (három 100 mg-os tablettá) naponta egyszer.

A kezelés időtartama függhet az Ön fertőzésének típusától, amelyet kezelőorvosa Önhöz igazítva egyénileg határoz meg. Ne állítsa be saját magának az adagot, illetve ne változtasson a kezelési ütemterven a kezelőorvossal történt előzetes megbeszélés nélkül.

A gyógyszer bevétele

- Nyelje le a tablettát egy kis vízzel.
- Ne törje össze, ne rágja szét, ne törje ketté vagy ne oldja fel a tablettát.
- A tablettá étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

Ha az előírtnál több Noxafilt vett be

Ha úgy gondolja, hogy túl sok Noxafilt vett be, azonnal értesítsen egy orvost vagy menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Noxafilt

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja ezt mielőbb, amint eszébe jut.
- Ha azonban már majdnem itt a következő adag bevitelének ideje, akkor ne vegye be a kihagyott adagot és a szokásos módon folytassa az adagolást.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja - sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- hányinger vagy hányás, hasmenés
- májproblémákra utaló jelek, amelyek a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, szokatlanul sötét vizelet vagy világos széklet, hányinger különösebb ok nélkül, gyomorproblémák, étvágytalanság vagy szokatlan fáradtság vagy gyengeség, vérvizsgálattal kimutatott májenzimszint-emelkedés lehetnek
- allergiás reakció

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások közül valamelyiket tapasztalja:

GYAKORI: az alábbiak 10 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérvizsgálattal kimutatott változás a vér sötétartalmában – amelynek jelei a zavartság vagy gyengeség
- abnormális dolgok érzékelése a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, viszketés, hangyamászás, tüszúrás vagy égető érzés
- fejfájás
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony káliumszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony magnéziumszint
- magas vérnyomás
- étvágytalanság, gyomorfájdalom vagy émelygés, bélgázosság, szájszárazság, ízérzés változás
- gyomorégés (égető érzés a mellkastól felfelé a torokig)
- vérvizsgálattal kimutatható csökkent neutrofilszint, amely a fehérvérsejtek egyik típusa (neutropénia) – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- láz
- gyengeségérzés, szédülés, fáradtság, álmoság
- kiütések
- viszketés
- székrekedés
- kellemetlen érzés a végbélben

NEM GYAKORI: az alábbiak 100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérszegénység – amelynek jelei a fejfájás, fáradtság vagy szédülés, légszomj vagy sápadtság és a vérvizsgálattal kimutatott alacsony hemoglobinszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), mely spontán vérzést okozhat
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony leukocitaszám, ami fehérvérsejtek egyik típusának csökkenése (leukopénia), emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- az eozinofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának az emelkedése (eozinofília) – ez gyulladás esetén történhet
- a vérerek gyulladása
- szívritmus zavarok
- görcsrohamok
- idegkárosodás (neuropátia)
- szívritmuszavar - amely EKG-val mutatható ki, szívdobogásérzés, lassú vagy gyors szívverés, magas vagy alacsony vérnyomás
- alacsony vérnyomás
- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat
- a lép oxigénellátása megszűnik (lépinfarktusz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat

- súlyos veseproblémák – amelynek jele a fokozott vagy csökkent mennyiségű vizelet, mely a szokásostól eltérő színű
- magas kreatininszint a vérben – amely vérvizsgálattal mutatható ki
- köhögés, csuklás
- orrvérzés
- súlyos, éles mellkasi fájdalom belégzéskor (mellhártyafájdalom)
- nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia)
- csökkent tapintásérzés, illetve érzékelés különösképpen a bőrön
- remegés
- magas vagy alacsony vércukorszint
- homályos látás, fényérzékenység
- hajhullás (alopécia)
- szájfekélyek
- hidegrázás, általános rossz közérzet
- fájdalom, hát- vagy nyakfájdalom, fájdalom a karokban illetve a lábakban
- folyadék visszatartás (ödéma)
- menstruációs problémák (rendellenes hüvelyi vérzés)
- álmatlanság (insomnia)
- beszédzavar (teljes vagy részleges)
- a száj feldagadása
- szokatlan álmok vagy alvászavar
- koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- nyálkahártya-gyulladás
- orrdugulás
- nehézlégzés
- kellemetlen érzés a mellkasban
- bélgázosság
- enyhe - súlyos fokú hányinger, hányás, görcsök és hasmenés, amelyet általában vírus okoz, gyomor- vagy bélgyulladás
- bőfödés
- nyugtalanság-érzés

Ritka: az alábbiak 1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- tüdőgyulladás – amelynek jele a légszomj és az elszíneződött köpet
- magas vérnyomás a tüdőverőérben (pulmonális hipertónia), mely súlyosan károsíthatja a tüdőt és a szívet
- vérrel kapcsolatos problémák, például véralvadási zavar vagy hosszabb vérzési idő
- súlyos allergiás reakciók, beleértve a bőr kiterjedt felhólyagosodását és hámlását
- mentális problémák, mint pl: nem létező hangok hallása, dolgok látása
- ájulás
- a gondolkodás vagy a beszéd zavara, rángatózó mozgás, mely főleg a kezet érinti, amelyet nem tud kontrollálni
- sztrók – amelynek jele a fájdalom, gyengeség, zsibbadás vagy bizsergés a végtagokban
- sötét folt a látótérben
- szívelégtelenség vagy szívroham, amely a szívverés leállítását és halált okozhat, problémák a szívritmusban, hirtelen halállal
- vérrögök a lábban (mélyvénás trombózis) – amelynek jele a láb erős fájdalma vagy duzzanata
- vérrögök a tüdőben (tüdőembólia) – amelynek jele a légszomj vagy a lélegzéskor jelentkező fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, amelynek jele a vérhányás vagy vér a székletben
- bélelzáródás (intesztinális obstrukció), főleg a vékonybél utolsó szakaszában. Az elzáródás megakadályozza, hogy a béltartalom a vastagbélbe kerüljön, amelynek jele a puffadás, hányás, súlyos székrekedés, étvágytalanság és görcsök

- „hemolitikus-urémiás szindróma”, amely a vörösvértestek szétesésével (hemolízis) járó állapot veseelégtelenséggel vagy anélkül
- „pancitopénia”, a vér minden sejtjét (vörös- és fehérvérsejteket és vérlemezkéket egyaránt) érintő sejtszámcsökkenés, amely vérvizsgálatból mutatható ki
- a bőr nagy területen jelentkező, lilás elszíneződése (trombotikus trombocitopénia purpura)
- arc- vagy nyelvduzzanat
- depresszió
- kettős látás
- emlőfájdalom
- a mellékvese elégtelen működése, amely gyengeséget, kimerültséget, étvágytalanságot, bőrelszíneződést okozhat
- az agyalapi mirigy elégtelen működése, amely a férfi és női nemi szervek működésére ható hormonok csökkenését okozza a vérben
- hallászavar

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- pszeudoaldoszteronizmus, ami magas vérnyomást és alacsony káliumszintet (vérvizsgálattal mutatható ki) okoz
- a betegek egy része a Noxafil bevétele után fellépő zavartságról is beszámolt.

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fent felsorolt mellékhatások közül valamelyik Önnél jelentkezik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Noxafil-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Noxafil?

A Noxafil hatóanyaga a pozakonazol. Egy tablettát 100 mg pozakonazol tartalmaz.

Egyéb összetevők: hipromellóz-acetát-szukcinát, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz (E463), szilícium-dioxid fogászati célra, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, poli(vinil-alkohol), makrogol 3350, titán-dioxid (E171), talkum, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Noxafil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Noxafil gyomornedv-ellenálló tablettá sárga bevonatú, kapszula formájú tablettá, egyik oldalán „100” mélynyomású jelzéssel ellátva, 24 (2x12) vagy 96 (8x12) tablettát tartalmazó buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 58 08
inform_pt@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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Noxafil 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz pozakonazol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Noxafil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Noxafilt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Noxafilt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Noxafil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Noxafil egy pozakonazolnak nevezett gyógyszert tartalmaz. Ez a szer a gomba elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Számos, különböző gombafertőzés megelőzésére és kezelésére használják.

Ez a gyógyszer a fertőzést okozó gombák némely típusának elpusztításával vagy szaporodásának megállításával fejt ki a hatását.

A Noxafil a következő gombafertőzések kezelésére alkalmazható felnőtteknél, amennyiben egyéb gomba elleni gyógyszerek hatástalanok voltak, vagy abba kellett hagynia szedésüket:

- az *Aspergillus* családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek a gomba elleni hatású amfotericin B vagy itraconazol gyógyszerekre nem javultak, vagy e gyógyszereket le kellett állítani;
- a *Fusarium* családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- gombák által okozott, kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzések esetén, melyek itraconazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itraconazol-kezelést le kellett állítani;
- a *Coccidioides* nevű gomba által okozott fertőzések esetén, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itraconazollal vagy a flukonazollal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha e gyógyszereket le kellett állítani.

Ez a gyógyszer alkalmazható gombás fertőzések megelőzésére is olyan felnőtteknél, akiknél nagy a kockázata a következő gombabetegségek kialakulásának:

- olyan betegeknél, akiknek gyenge az immunrendszere „akut mieloid leukémia” (AML) vagy „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) elleni kemoterápia miatt
- olyan betegeknél, akik vértképző őssejt átültetés (HSCT) után nagy dózisu, az immunrendszer működését gátló kezelést kaptak.

2. Tudnivalók a Noxafil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Noxafil:

- ha allergiás a pozakonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terfenadint, asztemizolt, ciszapridet, pimozidot, halofantrint, kinidint, bármilyen ergot alkaloidokat (mint pl. ergotamin vagy dihidroergotamin) vagy sztatint tartalmazó gyógyszert szed (mint pl. szimvasztatin, atorvasztatin vagy lovasztatin).

Ne alkalmazza a Noxafil, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Noxafil” fejezetet, amelyben azokról az egyéb gyógyszerekről talál információt, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Noxafillal.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnek allergiás reakciója volt más gomba elleni gyógyszerre, melyek közé tartozik a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol vagy a vorikonazol.
- Önnek májbetegsége volt vagy van. A gyógyszer szedése alatt szüksége lehet vérvizsgálatok elvégzésére.
- Ön kóros szívritmus-vizsgálati (EKG) eredménnyel rendelkezik, mely megnyúlt QTc-szakaszt mutat.
- Önnek szívizomgyengesége vagy szívelégtelensége van.
- Önnek nagyon lassú a szívverése.
- Önnek bármilyen szívritmuszavara van.
- az Ön vérében nem megfelelő mennyiségben van jelen a kálium, a magnézium vagy a kalcium.
- Ön vinkrisztint, vinblasztint vagy egyéb „vinka alkaloidokat” (a rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek) szed.

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne), a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

A Noxafil gyermekeknek és serdülőknek (17 éves vagy annál fiatalabb) nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Noxafil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a Noxafil, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

- terfenadin (allergia kezelésére)
- asztemizol (allergia kezelésére)
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére)
- pimozid (a Tourette-betegség és mentális betegség tüneteinek kezelésére)
- halofantrin (malária kezelésére)
- kinidin (szívritmuszavar kezelésére).

A Noxafil emelheti az alábbi gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyos szívritmuszavarokat idézhet elő:

- bármilyen olyan gyógyszer, amely „ergot alkaloidokat” tartalmaz (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint), amelyeket migrén kezelésére használnak. A Noxafil emelheti e gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyosan csökkentheti a kéz ujjainak vagy a láb ujjainak vérellátását és károsíthatja azokat.

- „sztatin” (mint pl. szimvasztatin, atorvasztatin vagy lovasztatin), melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak.

Ne alkalmazza a Noxafilt, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Egyéb gyógyszerek

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket tilos a Noxafillal együtt szedni. A fent megnevezett gyógyszereken kívül léteznek más olyan gyógyszerek, amelyek magukban hordozzák a ritmuszavarok veszélyét, ami fokozottabb lehet, ha ezeket Noxafillal együtt szedik. Feltétlenül sorolja fel kezelőorvosának az összes, Ön által szedett gyógyszert (a vényköteleseket és a vény nélkül kaphatóakat is).

Bizonyos gyógyszerek emelhetik a Noxafil szintjét a vérben, növelve ezzel a Noxafil okozta mellékhatások kockázatát.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Noxafil hatásosságát, mivel csökkentik a Noxafil szintjét a vérben:

- rifabutin és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutin-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére és a rifabutin lehetséges mellékhatásainak monitorozására lesz szükség.
- néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére használt gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál vagy a primidon.
- efavirenz és foszamprenavir, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.

A Noxafil növelheti néhány más gyógyszer mellékhatásainak kockázatát, mivel emeli e gyógyszerek szintjét a vérben. Ezek a következők:

- vinkrisztin, vinblasztin és egyéb „vinka alkaloidok” (daganatok kezelésére)
- ciklosporin (szervátültetéshez kapcsolódó kezelésre)
- takrolimusz és szirolimusz (szervátültetések során alkalmazott kezelések)
- rifabutin (bizonyos fertőzések kezelésére)
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló, proteázgátlóknak nevezett gyógyszerek (pl. lopinavir és atazanavir, melyeket ritonavirral együtt adnak)
- midazolám, triazolám, alprazolám és néhány egyéb, „benzodiazepin”-nek nevezett gyógyszer (nyugtatók vagy izomlazítók)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin és néhány egyéb, „kalciumcsatorna-blokkoló”-nak nevezett gyógyszer (magas vérnyomás kezelésére)
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére)
- glipizid vagy egyéb „szulfonilureák” (magas vércukorszint kezelésére).

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a Noxafil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne alkalmazza a Noxafilt terhesség alatt, csak ha kezelőorvosa javasolja.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, használjon hatásos fogamzásgátló módszert a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt. Azonnal keresse fel orvosát, ha a Noxafil-kezelés alatt teherbe esik.

Ne szoptasson a Noxafil-kezelés alatt, mert a gyógyszerből kis mennyiség kiválasztódhat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Noxafil alkalmazása alatt szédülést, aluszékonyságot vagy homályos látást tapasztalhat, melyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ilyen hatást tapasztal, ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ill. keresse fel kezelőorvosát.

A Noxafil nátriumot tartalmaz

A készítmény maximális ajánlott napi adagja 924 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 46%-ának felnőtteknél.

Beszéljen gyógyszerészével vagy kezelőorvosával, ha huzamosabb ideig naponta kell Noxafil 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kapnia, különösen akkor, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

A Noxafil ciklodextrint tartalmaz

A készítmény 6680 mg ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként.

3. Hogyan kell alkalmazni a Noxafil-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja kétszer 300 mg az első napon, majd ezt követően naponta egyszer 300 mg.

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember hígítja fel a megfelelő koncentrációra.

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt mindig egészségügyi szakember készíti el, illetve fogja majd beadni Önnek.

A Noxafil-t a következőképpen fogják beadni Önnek:

- egy, a vénájába helyezett műanyag csövön keresztül (intravénás infúzióban)
- általában 90 perc alatt.

A kezelés időtartama függhet az Ön fertőzésének típusától vagy attól, hogy mennyi ideje nem működik megfelelően az Ön immunrendszere, amelyet kezelőorvosa Önhöz igazítva egyénileg határoz meg. Ne állítsa be saját magának az adagot, illetve ne változtasson a kezelési ütemterven a kezelőorvossal történt előzetes megbeszélés nélkül.

Ha elfelejtettek alkalmazni egy adag Noxafil-t

Mivel ezt a gyógyszert szoros orvosi felügyelet mellett fogják beadni Önnek, nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Tájékoztassa azonban kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha úgy gondolja, hogy elfelejtettek egy adagot.

Amikor a Noxafil kezelést kezelőorvosa felfüggeszti, Önnek nem kell semmilyen hatást éreznie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja - sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- hányinger vagy hányás (émelygés vagy rosszullet), hasmenés
- májproblémákra utaló jelek, amelyek a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, szokatlanul sötét vizelet vagy világos széklet, rosszullet különösebb ok nélkül, gyomorproblémák, étvágytalanság vagy szokatlan fáradtság vagy gyengeség, vérvizsgálattal kimutatott májenzim szint-emelkedés lehetnek
- allergiás reakció

Egyéb mellékhatások

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Gyakori: az alábbiak 10 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérvizsgálattal kimutatott változás a vér sótartalmában – amelynek jelei a zavartság vagy gyengeség
- abnormális dolgok érzékelése a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, viszketés, hangyamászás, tűszúrás vagy égető érzés
- duzzanat, pirosodás és érzékenység a véna mentén, ahova a Noxafil beadták
- fejfájás
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony káliumszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony magnéziumszint
- magas vérnyomás
- étvágytalanság, gyomorfájdalom vagy émelygés, bélgázosság, szájszárazság, ízérzésváltozás, gyomorégés (égő érzés a mellkasban, mely felmegy egészen a torokig)
- vérvizsgálattal kimutatott csökkent neutrofil szint, amely a fehérvérsejtek egyik típusa, a vérben (neutropénia) – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- láz
- gyengeségérzés, szédülés, fáradtság, álmoság
- kiütések
- viszketés
- székrekedés
- kellemetlen érzés a végbélben

Nem gyakori: az alábbiak 100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérszegénység – amelynek jelei a fejfájás, fáradtság vagy szédülés, légszomj vagy sápadtság és a vérvizsgálattal kimutatott alacsony hemoglobinszint
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkeszám a vérben (trombocitopénia) – mely spontán vézést okozhat
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony leukocitaszám a vérben (leukopénia), ami a fehérvérsejtek egyik típusának csökkenése – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket
- az eozinofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának az emelkedése (eozinofília) – ez gyulladás esetén történhet
- a vérerek gyulladása
- szívritmus zavarok
- görcsrohamok
- idegkárosodás (neuropátia)
- szívritmuszavar – amely EKG-val mutatható ki, szívdobogásérzés, lassú vagy gyors szívverés, magas vagy alacsony vérnyomás
- alacsony vérnyomás
- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat
- a lép oxigénellátása megszűnik (lépinfarktusz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat

- súlyos veseproblémák – amelynek jele a fokozott vagy csökkent mennyiségű vizelet, mely a szokásostól eltérő színű
- vérvizsgálattal kimutatott magas kreatininszint
- köhögés, csuklás
- orrvérzés
- súlyos, éles mellkasi fájdalom belégzéskor (mellhártyafájdalom)
- nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia)
- csökkent tapintásérzés, illetve érzékelés különösképpen a bőrön
- remegés
- magas vagy alacsony vércukorszint
- homályos látás, fényérzékenység
- hajhullás (alopécia)
- szájfekélyek
- hidegrázás, általános rossz közérzet
- fájdalom, hát- vagy nyakfájdalom, fájdalom a karokban illetve a lábakban
- folyadék visszatartás (ödéma)
- menstruációs problémák (rendellenes hüvelyi vérzés)
- álmatlanság (inszomnia)
- részleges vagy teljes beszédképtelenség
- a száj duzzanata
- szokatlan álmok vagy alvászavar
- koordinációs- vagy egyensúlyzavar
- nyálkahártya-gyulladás
- orrdugulás
- nehézlégzés
- kellemetlen érzés a mellkasban
- bélgázosság
- enyhe - súlyos fokú hányinger, hányás, görcsök és hasmenés, amelyet általában vírus okoz, gyomor- vagy bélgyulladás
- bőfűgés
- nyugtalanság-érzés
- gyulladás vagy fájdalom az injekció helyén

Ritka: az alábbiak 1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- tüdőgyulladás – amelynek jele a légszomj és az elszíneződött köpet
- magas vérnyomás a tüdőverőérben (pulmonáris hipertónia), mely súlyosan károsíthatja a tüdőt és a szívet
- vérrel kapcsolatos problémák, például véralvadási zavar vagy hosszabb vérzési idő
- súlyos allergiás reakciók, beleértve a bőr kiterjedt felhólyagosodását és hámlását
- mentális problémák, mint pl. nem létező hangok hallása, dolgok látása
- ájulás
- a gondolkodás vagy a beszéd zavara, rángatózó mozgás, mely főleg a kezet érinti, amelyet nem tud kontrollálni
- sztrók – amelynek jele a fájdalom, gyengeség, zsibbadás vagy bizsergés a végtagokban
- üres vagy sötét folt a látótérben
- szívelégtelenség vagy szívroham, amely a szívverés leállítását és halált okozhat, problémák a szívritmusban, hirtelen halállal
- vérrögök a lábban (mélyvénás trombózis) – amelynek jele a láb erős fájdalma vagy duzzanata
- vérrögök a tüdőben (tüdőembólia) – amelynek jele a légszomj vagy a lélegzéskor jelentkező fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés – amelynek jele a vérhányás vagy vér a székletben

- bélelzáródás (intesztinális obstrukció), főleg a vékonybél utolsó szakaszában. Az elzáródás megakadályozza, hogy a béltartalom a vastagbélbe kerüljön, amelynek jele a puffadás, hányás, súlyos székrekedés, étvágytalanság és görcsök
- „hemolitikus-urémias szindróma”, amely a vörösvértestek szétesésével (hemolízis) járó állapot veseelégtelenséggel vagy anélkül
- „pancitopénia”, a vér minden sejtjét (vörös- és fehérvérsejteket és vérlemezkéket egyaránt) érintő sejtszámcsökkenés, amely vérvizsgálatból mutatható ki
- a bőr nagy területen jelentkező, lilás elszíneződése (trombotikus trombocitopénia purpura)
- arc- vagy nyelvduzzanat
- depresszió
- kettős látás
- emlőfájdalom
- a mellékvese elégtelen működése – amely gyengeséget, kimerültséget, étvágytalanságot, bőrelszíneződést okozhat
- az agyalapi mirigy elégtelen működése – amely a férfi és női nemi szervek működésére ható hormonok csökkenését okozza a vérben
- hallászavar

Nem ismert gyakoriság: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- pszeudoaldoszteronizmus, ami magas vérnyomást és alacsony káliumszintet (vérvizsgálattal mutatható ki) okoz
- a betegek egy része a Noxafil alkalmazása után fellépő zavartságról is beszámolt.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Noxafil-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.
- Feloldás után a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használjuk fel azonnal, az oldat legfeljebb 24 órán keresztül tárolható 2°C-8°C-on (hűtőszekrényben). Ezt a gyógyszert kizárólag egyszer szabad felhasználni és a megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Noxafil?

A készítmény hatóanyaga a pozakonazol. Egy injekciós üveg 300 mg pozakonazol tartalmaz.

Egyéb összetevők: nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD), dinátrium-edetát, sósav (koncentrátum), nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Noxafil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, színtelen-halványsárga színű folyadék. Az e tartományban lévő színváltozatok nem befolyásolják a készítmény minőségét.

1 üveg injekciós üveg bróm-butil gumidugóval és alumínium fóliával lezárva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +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

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 B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz beadására vonatkozó utasítások

- Várjon, amíg a hűtött Noxafil szobahőmérsékletűre melegszik.
- Aszeptikus körülmények között adjon hozzá 16,7 ml pozakonazol egy kompatibilis, a kívánt (1 mg/ml-nél nem hígabb, de 2 mg/ml-nél nem töményebb) végkoncentrációtól függően 150 ml és 283 ml közötti mennyiségű oldószert (az oldószerek listáját lásd alább) tartalmazó infúziós zsákhoz (vagy palackhoz).
- Adja be lassú intravénás infúzióban a centrális vénába centrális vénás katéterrel vagy perifériásan bevezetett centrális katéterrel (PICC) körülbelül 90 perc alatt. A Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt nem szabad bólus injekcióban beadni.
- Ha centrális vénás kanül nem áll rendelkezésre, egyszeri infúzió beadható perifériás vénás kanülon keresztül olyan mennyiségben, amely körülbelül 2 mg/ml-es koncentrációt eredményez. Ha az infúzió perifériás vénás kanülon keresztül kerül beadásra, azt körülbelül 30 perc alatt be kell adni.
Figyelmeztetés: A klinikai vizsgálatokban az ugyanabba a vénába adott többszöri perifériás infúzió az infúzió helyén fellépő reakciókat eredményezett (lásd 4.8 pont).
- A Noxafilt egyszer szabad felhasználni.

A következő gyógyszerek adhatóak be egyidőben ugyanazzal az intravénás szerelékkel (vagy kanüllel) a Noxafil koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel együtt:

Amikacin szulfát
Kaspofungin
Ciprofloxacín
Daptomicin
Dobutamin hidroklorid
Famotidin
Filgrasztim
Gentamicin szulfát
Hidromorfon hidroklorid
Levofloxacín
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfium szulfát
Norepinefrin bitartrát
Kálium-klorid
Vankomicin hidroklorid

Semmilyen más, a fenti táblázatban nem szereplő készítményt nem szabad együtt beadni a Noxafillal ugyanabban az intravénás szerelékben (vagy kanülben).

Az alkalmazás előtt az oldatos infúziót meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e részecskéket. A Noxafil oldat színe színtelen-halványsárga. Az e tartományban lévő színváltozatok nem befolyásolják a készítmény minőségét.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Noxafilt tilos hígítani a következőkkel:

Ringer-laktát oldattal

5%-os dextróz Ringer-laktát oldattal
4,2%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal

Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető:

- 5%-os dextróz vizes oldat
- 0,9%-os nátrium-klorid
- 0,45%-os nátrium-klorid
- 5%-os dextróz és 0,45%-os nátrium-klorid
- 5%-os dextróz és 0,9%-os nátrium-klorid
- 5%-os dextróz és 20 mEq kálium-klorid