

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės.

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra 10 mg natrio benzoato (E 211).

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 1,25 mg benzilo alkoholio.

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 24,75 mg propilenglikolio (E 1520).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil geriamoji suspensija skirta gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):

- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia arba netoleruoja amfotericino B;
- pacientas serga itrakonazolui atsparia chromoblastomikoze ar micetoma arba netoleruoja itrakonazolo;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- burnos ir ryklės kandidoze, kaip pirmaeilis gydymas pacientų, kurie serga sunkia liga arba kurių sutrikęs imunitetas ir manoma, kad jų organizmas silpnai reaguos į įprastinį gydymą

Atsparumu vadinama būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydomąją vaistinių preparatų nuo grybelių dozę, infekcinė liga progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Noxafil geriamoji suspensija skiriama ir grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems pacientams:

- Pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- Pacientams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT), siekiant išvengti persodinto audinio atmetimo reakcijos, taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Noxafil tablečių nekeičiamumas su Noxafil geriamąja suspensija

Tablečių ir geriamosios suspensijos keisti vienos kita negalima, kadangi skiriasi šių dviejų farmacinių formų dozavimo dažnis, vartojimas valgio metu ir pasiekama vaisto koncentracija kraujo plazmoje. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų dozavimo rekomendacijų.

Gydymą turėtų pradėti gydytojas, turintis grybelių sukeltų infekcinių ligų gydymo arba pacientų, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktiškai, palaikomojo gydymo patirties.

Dozavimas

Noxafil taip pat yra tiekiamas 100 mg skrandyje neirių tablečių ir 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui forma. Noxafil tabletės yra geresnė farmacinė forma norint optimizuoti pozakonazolo koncentraciją plazmoje ir įprastai sąlygoja didesnę vaisto koncentraciją plazmoje, negu Noxafil geriamoji suspensija.

Rekomenduojamą dozę žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė priklauso nuo indikacijos

Indikacija	Dozė ir gydymo trukmė (žr. 5.2 skyrių)
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII)/Pacientai, kuriems diagnozuota GII ir kurie netoleruoja gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	200 mg (5 ml) keturis kartus per parą. Arba, pacientai, kurie toleruoja maistą ar maisto papildus, gali vartoti 400 mg (10 ml) du kartus per parą su maistu arba iš karto po valgio ar maisto papildų vartojimo. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir organizmo reakcijos.
Burnos ir ryklės kandidozė	Pirmą dieną - įsotinamoji 200 mg (5 ml) dozė vieną kartą per parą, tada 13 dienų po 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą. Kad sustiprėtų geriamojo vaisto absorbcija ir būtų užtikrintas pakankamas vaistinio preparato poveikis, kiekvieną Noxafil dozę reikia vartoti kartu su maistu arba iš karto po valgio, o pacientams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais ar iš karto po jų vartojimo.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	200 mg (5 ml) tris kartus per parą. Kad sustiprėtų geriamojo vaisto absorbcija ir būtų užtikrintas pakankamas vaistinio preparato poveikis, kiekvieną Noxafil dozę reikia vartoti kartu su maistu arba iš karto po valgio; pacientams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais ar iš karto po jų vartojimo. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ir imunosupresinio gydymo. Pacientams, kurie serga ūmine mielogenine leukemija ar mielodisplaziniu sindromu, profilaktiką Noxafil reikia pradėti keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis padidėja virš 500 ląstelių/mm ³ .

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikos neveiks, taigi, dozės rekomenduojama nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Riboti duomenys apie kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant C klasės lėtinę kepenų ligą pagal Child-Pugh klasifikaciją) įtaką pozakonazolo farmakokinetikai rodo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimą, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, tačiau dėl to koreguoti vaisto dozės nebūtina (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama gydyti atsargiai dėl galimo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimo.

Vaikų populiacija

Noxafil saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia gerai supurtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartoti kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti kartu medžiagų, kurios metabolizuojamos CYP3A4 fermentų, pavyzdžiui, terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino ar chinidino, nes gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje ir pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartoti kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ir atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Duomenų apie pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų kryžmines padidėjusio jautrumo reakcijas nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams padidėjęs, Noxafil skiriamas atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims

Asmenims, gydomiems pozakonazolu, pasireiškė kepenų sutrikimų (pvz., mažai arba vidutiniškai padidėjo ALT, AST, šarminės fosfatazės, bendroji bilirubino koncentracijos ir (arba) pasireiškė hepato klinikiniai simptomai). Paprastai, nutraukus gydymą, padidėję kepenų funkcijos rodikliai grįžta į buvusius, o kartais jie normalizuojasi ir nenutraukus gydymo. Retais atvejais nustatoma dar sunkesnių, pasibaigiančių mirtimi, kepenų sutrikimų.

Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolo reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėseną

Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu.

Pacientus, kuriems gydymo Noxafil metu sutrinka kepenų funkcijos rodikliai, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnis kepenų pažeidimas. Reikia atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (ypač kepenų fermentų ir bilirubino). Noxafil vartojimą reikia nutraukti, jeigu atsiranda atitinkamų klinikinių požymių ir simptomų, rodančių, kad kepenų liga vystosi.

QTc pailgėjimas

Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Noxafil draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai, ir apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QTc intervalą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Noxafil atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių:

- įgimtas ar įgytas QTc pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač jeigu yra širdies nepakankamumas;
- sinusinė bradikardija;
- yra simptominė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QTc intervalą (kitų nei išvardyta 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina tikrinti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyrą ir koreguoti sutrikimus.

Vaistų sąveika

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartu su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais medikamentais derėtų vartoti tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Midazolamas ir kiti benzodiazepinai

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo ar galimo kvėpavimo slopinimo pavojus, pozakonazolą kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), galima skirti tik jeigu tai neabejotinai būtina. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti CYP3A4 metabolizuojamo benzodiazepino dozės (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis vinkristino poveikis

Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta toksinio poveikio nervų sistemai atvejų ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, periferinę neuropatiją, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą ir paralyžinį žarnų nepraeinamumą. Pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių (žr. 4.5 skyrių).

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas), efavirenas ir cimetidinas

Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šių preparatų skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimas

Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra stiprus virškinimo trakto sutrikimas (pavyzdžiui, sunkus viduriavimas), yra nedaug. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems pasireiškia sunkus viduriavimas arba vėmimas, dėl galimo grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio.

Gliukozė

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Natrio benzoatas

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra 10 mg natrio benzoato (E 211).

Benzilo alkoholis

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 1,25 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti anafilaktoidinių reakcijų.

Propilenglikolis

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 24,75 mg propilenglikolio (E 1520).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukuronizacijos būdu (2 fazės fermentai) ir yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo *in vitro* substratas. Taigi, tokio metabolizmo inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, kvinidinas, klaritromicinas, eritromicinas, kt.) ar fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių, kt.) gali atitinkamai padidinti ar sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje.

Rifabutinas

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijų kreive) atitinkamai iki 57 % ir 51 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu) nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką. Taip pat žiūrėkite į toliau pateiktą pozakonazolo poveikį į rifabutino koncentraciją plazmoje.

Efavirenzas

Efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą vartota dozė) pozakonazolo C_{max} ir AUC sumažino atitinkamai 45 % ir 50 %. Kartu vartoti pozakonazolo ir efavirenzo reikia vengti, nebent gydomasis poveikis pacientui viršija riziką.

Fosamprenaviras

Vartojant fosamprenaviro kartu su pozakonazolu gali sumažėti pozakonazolo koncentracija plazmoje. Jeigu šiuos vaistinius preparatus būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio. Kartotinių fosamprenaviro dozių (po 700 mg du kartus per parą 10 dienų) vartojimas sumažino pozakonazolo geriamosios suspensijos (1-ąją parą vartojus 200 mg, 2-ąją parą vartojus du kartus po 200 mg, o po to 8 dienas vartojus po 400 mg du kartus per parą dozėmis) C_{max} ir AUC, atitinkamai, 21 % ir 23 %. Pozakonazolo poveikis fosamprenaviro koncentracijai, fosamprenaviro vartojant kartu su ritonaviru, nėra žinomas.

Fenitoinas

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} ir AUC atitinkamai 41 % ir 50 %. Pozakonazolo kartu su fenitoinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu) nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką.

H₂ receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Kartu vartojamas cimetidinas (400 mg du kartus per parą) sukėlė antrinį pozakonazolo koncentracijos plazmoje (C_{max} ir AUC) sumažėjimą 39 %, nes sumažėjo jo absorbcija. Jei yra galimybė, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su H₂ receptorių antagonistais. Taip pat, vartojant 400 mg pozakonazolo su ezomeprazolu (40 mg kartą per parą), vidutinis C_{max} ir AUC atitinkamai sumažėjo 46 % ir 32 % palyginti su atitinkamais rodikliais vartojus vien tik 400 mg pozakonazolo. Jei įmanoma, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais.

Maistas

Pozakonazolo absorbciją žymiai padidina maisto vartojimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Jei pozakonazolo vartojama kartu su CYP3A4 substratais, jų ekspozicija gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį

takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Patariama atsargiai skirti kartu pozakonazolą ir į veną vartojamus CYP3A4 substratus, be to gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jei pozakonazolo yra skiriamas derinyje su geriamais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepageidaujamos reakcijos, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų plazmos koncentraciją ir (arba) nepageidaujamas reakcijas, ir, prireikus, koreguoti dozę. Keli sąveikos tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais: jų organizme pozakonazolo ekspozicija buvo didesnė nei tokią pačią dozę vartojusių pacientų organizme. Pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratams pacientų organizme gali būti kiek mažesnis negu nustatytas sveikų savanorių organizme, be to, tikėtina, kad įvairiems pacientams jis skirsis, kadangi pacientų organizme pozakonazolo ekspozicija svyruoja. Kartu vartojamo pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje gali svyruoti ir tam pačiam pacientui, nebent pozakonazolo vartojama labai standartizuotai maisto atžvilgiu, kadangi maisto poveikis pozakonazolo ekspozicijai yra didelis (žr. 5.2 skyrių).

Terfenadinas, astemizolas, cisapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai)
Pozakonazolą vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Minėtus vaistinius preparatus vartojant kartu, gali padidėti jų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti torsades de pointes (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai

Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir sukelti ergotizmą. Pozakonazolą vartoti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-CoA (hidroksimetilgliutarilkofermento A) reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)

Manoma, kad pozakonazolas gali žymiai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, metabolizuojamų CYP3A4 fermentų, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais derėtų nutraukti gydymo pozakonazolu metu, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas susijęs su rabdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai

Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolo gali padidėti vinka alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

Rifabutinas

Pozakonazolas padidino rifabutino C_{max} ir AUC atitinkamai 31 % ir 72 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką (taip pat žiūrėkite į pirmiau pateiktą rifabutino poveikį į pozakonazolo koncentraciją plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama tirti kraują ir stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

Sirolimuzas

Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (400 mg du kartus per parą 16 dienų), sirolimuzo (vieną kartą pavartojus 2 mg dozę) C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzo poveikiui paciento organizme nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus permainingas, nes pozakonazolo ekspozicija skirtingų pacientų organizme svyruoja. Kartu vartoti pozakonazolo ir sirolimuzo nerekomenduojama: jei tik įmanoma, tokio derinio reikia neskirti. Jei manoma, kad minėtų preparatų kartu vartoti būtina, gydymo pozakonazolu pradžioje sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant kitą vaisto dozę. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradėdant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, atitinkamai koreguojant sirolimuzo dozę. Reikia turėti

omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo koncentracijos, prieš skiriant kitą vaisto dozę, ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydamosios koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, gali tapti subterapine. Būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, būtų ties viršutine įprastinės terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir laboratorinių tyrimų bei audinių biopsijos tyrimo duomenis.

Ciklosporinas

Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos vieną kartą per parą dozę padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinio veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradėdant gydyti pozakonazolu pacientą, jau vartojantį ciklosporiną, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai tikrinti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

Takrolimuzas

Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienos 0,05 mg/kg kūno svorio dozės) C_{max} ir AUC atitinkamai 121 % ir 358 %. Klinikinio veiksmingumo tyrimų metu nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti ligoninėje ir (arba) nutraukti pozakonazolo vartojimą. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradėdama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliao pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti jo dozę.

ŽIV proteazės inhibitoriai

Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių preparatų koncentraciją plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai 300 mg ir 100 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo pozakonazolu pradėjimas, jau vartojant vien atazanaviro ar atazanaviro ir ritonaviro, buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Antiretrovirusinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, vartojant kartu su pozakonazolu, būtina dažnai stebėti, ar neatsiranda tokių antiretrovirusinių preparatų sukeltų nepageidaujamų reakcijų ir toksinio poveikio.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai

Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg dozė vartota kartą per parą 10 dienų) į veną vartoto midazolamo (0,05 mg/kg kūno svorio) ekspoziciją (AUC) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (200 mg du kartus per parą 7 dienas) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,3 karto ir 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,6 karto ir 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino atitinkamai 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (kai minėtų preparatų vartota kartu).

Kadangi kyla raminaimo poveikio pailgėjimo pavojus, pozakonazolo vartojant kartu su benzodiazepiniais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas)

Jeigu kartu vartojama pozakonazolo, rekomenduojama dažnai tikrinti, ar nėra su kalcio kanalų blokatoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų ir jų toksinio poveikio. Gali tekti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

Digoksinas

Gydymas kitais azolais buvo susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi pozakonazolas irgi gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

Sulfonilurėjos dariniai

Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės koncentracija. Pacientams diabetikams rekomenduojama tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie pozakonazolo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis motinai neabejotinai persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo prasiskverbia į motinos pieną, netirta. Jeigu pradėdama gydyti pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Pozakonazolas, vartojamas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (1,7 kartus po 400 mg 2 kartus per parą vartojimas pagrįstas sveikų savanorių pusiausvyrine koncentracija kraujo plazmoje) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (2,2 kartus po 400 mg 2 kartus per parą) vaisingumo neveikė. Nėra klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kadangi, vartojant pozakonazolą, pasireiškė tam tikros nepageidaujamos reakcijos (pvz., galvos svaigimas, mieguistumas ir kt.), kurie gali veikti vairavimą (mechanizmų valdymą), todėl vaistinių preparatų vartoti reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose bei vaistui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šiuos sunkius nepageidaujamo poveikio reiškinius: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 336 pacientais ir sveikais savanoriais, įtrauktais į klinikinius tyrimus. Tablečių ir geriamosios suspensijos saugumo pobūdis buvo panašus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato registracijos*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė tromboticopeninė purpura, pancitopenija, koagulopatija, hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai Nedažnas: Retas:	alerginė reakcija padidėjusio jautrumo reakcija
Endokrininiai sutrikimai Retas: Dažnis nežinomas:	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas pseudoaldosteronizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Dažnas: Nedažnas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, sumažėjęs apetitas, hipokaliemija, hipomagnemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai Nedažnas: Retas:	nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, miego sutrikimas psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	parestezija, galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas, skonio pojūčio sutrikimas traukuliai, neuropatija, hipostezija, drebulys, afazija, nemiga insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulis
Akių sutrikimai Nedažnas: Retas:	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas dvejinimasis akyse, akipločio ištrūkis
Ausų ir labirintų sutrikimai Retas:	klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Nedažnas: Retas:	ilgo QT intervalo sindromas [§] , pokyčiai elektrokardiogramoje [§] , palpitacijos, bardikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija <i>torsade de pointes</i> , staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitas plaučių embolija, giliųjų venų trombozė

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Nedažnas: Retas:	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, nosies užgulimas, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažnas: Dažnas: Nedažnas: Retas:	pykinimas vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos edema kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	kepenų funkcijos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT padidėjimas) kepenų ląstelių pažeidimas, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas kepenų funkcijos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	išbėrimas, niežėjimas burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Nedažnas:	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Nedažnas: Retas:	ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Nedažnas: Retas:	mėnesinių sutrikimas krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažnas: Nedažnas: Retas:	karščiavimas, astenija, nuovargis edema, skausmas, šalčio krėtimas, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaisto netoleravimas, nervingumas, gleivinės uždegimas liežuvio edema, veido edema
Tyrimai Nedažnas:	vaistinių preparatų koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neiras tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui.

§ žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Pozakonazolo geriamosios suspensijos poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei pacientams, vartojusiems mažesnes dozes. Nustatytas atsitiktinis perdozavimas pacientui, kuris pozakonazolo geriamosios suspensijos vartojo 3 dienas po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrėjas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepasišalina. Nėra specialaus pozakonazolo perdozavimo gydymo. Gali būti taikomas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – triazolų grupės sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai.

ATC kodas: J02A C04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14 α -demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio sintezės organizme etapą.

Mikrobiologija

Pozakonazolas *in vitro* veikė tokius mikroorganizmus: *Aspergillus* padermes (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* padermes (*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* ir *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys patvirtina, kad pozakonazolas veikia *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes, tačiau nepakanka klinikinių tyrimų duomenų pozakonazolo veiksmingumui prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui.

Atsparumas

Klinikoje iš pacientų organizmo buvo išskirtos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui buvo sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – baltymo taikinio CYP51 fermento pasikeitimas.

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus* spp.

Pozakonazolo *ECOFF* vertės, kuriomis natūrali populiacija išskiriama iš atsparumą įgijusių padermių, yra nustatytos taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF vertės:

- *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.

Duomenų nustatyti klinikines ribines reikšmes *Aspergillus* spp. šiuo metu nepakanka. Klinikinėms ribinėms vertėms ECOFF vertės nėra prilyginamos.

Ribinės vertės

Pozakonazolo EUCAST MSK ribinės vertės (jautrumas (S), atsparumas (R)):

- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.

Šiuo metu nepakanka duomenų nustatyti ribines vertes kitoms *Candida* rūšims.

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti pozakonazolo ar kito vaistinio preparato veiksmingumo. Visgi iki šiol duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydymą poveikį, nėra.

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Nustatytas ryšys tarp bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos ir MSK (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių. Asmenų, užsikrėtusių *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais, kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu, siekiant užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje pacientams, užsikrėtusiems *Aspergillus* rūšies mikroorganizmais (rekomenduojamas dozavimo schemas ir apie maisto įtaką absorbcijai žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

Invazinė aspergiliozė

Tirtas pacientų, sergančių ligomis, kurias sukėlė amfotericinui B (įskaitant liposomines padermes) ar itraconazolui atsparios padermės, arba pacientų, kurie netoleravo minėtų vaistinių preparatų nepalyginamojo pagalbinio gydymo tyrimo metu, gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus (tyrimas 0041). Klinikiniai rezultatai lyginti su lyginamosios išorinės kontrolinės grupės rezultatais, surinktais retrospektyviai peržiūrėjus medicininius įrašus. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientų, gavusių įprastinį gydymą (kaip nurodyta pirmiau), duomenys su tuo pačiu laiku gautais tais pačiais duomenimis pacientų, gydytų pozakonazolu. Daugeliu atvejų aspergiliozės sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %).

Kaip matyti 3 lentelėje, sėkmingas atsakas (visiškai išnyko arba sumažėjo simptomai) gydymo pabaigoje gautas 42 % pacientų, gydytų pozakonazolu, palyginti su 26 % pacientų išorinėje kontrolinėje grupėje. Tačiau rezultatus lyginti su išorine kontrolės grupe reikia atsargiai, nes tyrimas nebuvo prospektyvinis, randomizuotas ar kontroliuojamas.

3 lentelė. Bendrasis pozakonazolo geriamosios suspensijos veiksmingumas, palyginti su išorine kontroline grupe, invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje

	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Padermės		
Patvirtinta mikologiniu tyrimu <i>Aspergillus</i> padermės ¹		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)

¹ Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias padermes arba padermės nežinomos

<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 rūšys

11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 124 dienas, ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie netoleravo ar turėjo atsparią infekciją amfotericinui B ar itrakonazolui, septyni pacientai buvo priskirti reaguojantiems į gydymą.

Chromoblastomikozė ir micetoma

9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 268 dienas, ilgiausiai - 377 dienas. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* padermių.

Kokcidiodomikozė

11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydomi (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 296 dienas, ilgiausiai - 460 dienų.

Azolams jautrių mikroorganizmų sukeltos burnos ir ryklės kandidozės (BRK) gydymas

Klinikiniame atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atliktame, kontroliuojamajame tyrime dalyvavo ŽIV užsikrėtę pacientai, sergantys azolams jautrių mikroorganizmų sukelta burnos ir ryklės kandidoze (daugeliui tiriamųjų pacientų prieš tyrimą nustatyta vien *C. albicans*). Pirminis veiksmingumo kintamasis buvo atsako (pasveikimo ar būklės pagerėjimo) dažnumas po 14 dienų gydymo. Pacientai buvo gydomi pozakonazolo arba flukonazolo geriamąja suspensija (ir pozakonazolas, ir flukonazolas buvo vartojami taip: pirmą dieną - 100 mg du kartus per parą, po to 13 dienų po 100 mg vieną kartą per parą).

Minėto tyrimo metu nustatytas klinikinio atsako dažnis pateikiamas toliau 4 lentelėje.

Pagal klinikinio atsako dažnį 14-ąją dieną ir praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos, pozakonazolas ne mažiau veiksmingas negu flukonazolas.

4 lentelė. Klinikinio atsako dažnis į burnos ir ryklės kandidozės gydymą

Vertinamoji baigtis	Pozakonazolas	Flukonazolas
Klinikinio atsako dažnumas 14 dieną	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinikinio atsako dažnumas praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinikinio atsako dažnis apibūdinamas atvejų, kai paciento organizmas reaguavo į gydymą (pasveiko arba būklė pagerėjo), ir visų atvejų, kurie buvo tinkami tyrimui, santykiu.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)

Dviejuose klinikiniuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose profilaktikos tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

316 klinikinio atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą) pacientams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo buvo persodinto audinio atmetimo reakcija (GVHD). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 16-tą savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377/600, [63 %]) tyrime dalyvavusių pacientų tyrimo pradžioje buvo 2 arba 3 sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195/600, [32,5 %]) persodinto audinio atmetimo reakcija. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

1899 klinikinio atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (200 mg du kartus per parą) pacientams, kuriems nustatyta neutropenija ir kuriems buvo taikoma ūminės mielogeninės leukemijas ar mielodisplazinio sindromo citotoksinė chemoterapija. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia naujai diagnozuota liga buvo ūminė mieloidinė leukemija (435/602, [72 %]). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis žr. 5 ir 6 lentelėje. Pacientams, profilaktiškai vartojusiems pozakonazolo, nustatyta mažiau *Aspergillus* padermės sukeltų infekcijų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams.

5 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	p-vertė
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga santykis (%)			
Gydymo laikotarpiu ^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Nustatytu laikotarpiu ^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi buvo gydomi.

6 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė santykis (%)		
Gydymo laikotarpiu ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Nustatytu laikotarpiu ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydomi.

1899 tyrimo duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl visų priežasčių buvo daug mažesnis [POS 49/304 (16 %), palyginti su FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Remiantis Kaplan ir Meier duomenimis, išgyvenamumo iki 100-tosios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė buvo daug didesnė pacientams, kurie vartojo pozakonazolą. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių (P = 0,0354) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių (P = 0,0209) atvejus.

316 tyrimo bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS, 25 %, FLU, 28 %), visgi su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai buvo daug retesni POS grupėje (4/301), palyginti su FLU grupe (12/299, P = 0,0413).

Vaikų populiacija

Šešioliką 8-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos tyrimo metu buvo gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos doze per parą (Tyrimas 0041). Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų ir paauglių vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių pacientų.

Be to, dvylika 13-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, 10 iš šių vaikų ir paauglių vaistinio preparato farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų pacientų. Klinikinio tyrimo (Tyrimas 03579) metu iš 136 neutropenija sirgusių nuo 11 mėnesių iki 17 metų vaikų, gydytų pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis iki 18 mg/kg per parą, dozę suvartojant per tris kartus, maždaug 50 % buvo pasiektas iš anksto užsibrėžtas tikslas (vidutinė koncentracija (C_v) 7-ąją dieną buvo nuo 500 ng/ml iki 2500 ng/ml) (žr. 5.2 skyrių).

Ar saugu ir veiksminga šiuo vaistiniu preparatu gydyti vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, nenustatyta.

Elektrokardiogramos įvertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolo geriamąją suspensiją ir jos vartojimo metu (400 mg du kartus per parą valgant labai riebią maistą), daug kartų rašyta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingu vidutinio QTc (Fridericia) intervalo pakitimo, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pozakonazolo absorbcijos vidutinis t_{max} - 3 val. (pavalgiusiam pacientui). Pozakonazolo vienkartinės ir kartotinių iki 800 mg paros dozių, vartojamų su labai riebiu maistu, farmakokinetika linijinė. Pacientų ir sveikų savanorių, vartojusių didesnes kaip 800 mg paros dozes, organizme papildomo ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Nevalgius, AUC padidėjimas buvo mažesnis nei dozės virš 200 mg kategorijoje. Nevalgiusių sveikų savanorių, kurie gėrė suminę paros dozę (800 mg), padalintą į dalis po 200 mg keturis kartus per parą, palyginti su vartojusiųjų 400 mg dozę du kartus per parą, organizme pozakonazolo ekspozicija buvo didesnė 2,6 karto.

Maisto įtaka absorbcijai iš sveikų savanorių virškinimo trakto

Pozakonazolo absorbcija žymiai padidėjo, kai 400 mg pozakonazolo (vartojant keturis kartus per parą) buvo vartojama su maistu arba iš karto po to, kai buvo valgomas riebus maistas (~ 50 gramų riebalų), palyginti su vaistinio preparato vartojimu prieš valgį – C_{max} ir AUC atitinkamai padidėjo apie 330 % ir 360 %. Pozakonazolo AUC yra 4 kartus didesnis, kai vaistinis preparatas vartojamas su labai riebiu maistu (~ 50 g riebalų) ir 2,6 karto didesnis, kai vaistinis preparatas vartojamas su neriebiu maistu arba maisto papildais (14 gramų riebalų), palyginti su vaistinio preparato vartojimu nevalgius (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pasiskirstymas

Pozakonazolas lėtai absorbuojamas ir lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pasiskirstymo tūris didelis (1 774 litrai), daug vaistinio preparato prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia serumo albuminų.

Biotransformacija

Kraujyje būna mažas pozakonazolo metabolitų kiekis ir nepanašu, kad jų koncentraciją keistų CYP450 fermentų inhibitoriai. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % radioaktyvaus preparato dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

Eliminacija

Pozakonazolas lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) - 35 val. (svyruoja nuo 20 iki 66 val.). Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas nustatytas išmatose (77 % radioaktyvaus preparato dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyvaus preparato dozės). Mažesnę preparato dalis eliminuojama su šlapimu. Su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant kartotines dozes, pusiausvyrinė apykaita pasiekama per 7-10 dienų.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml). Taip pat ir profilaktikos tyrimų duomenimis, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai dešimties paauglių (13-17 metų) vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_v) buvo panaši į C_v suaugusiųjų (≥ 18 metų). Klinikinio tyrimo metu iš 136 neutropenija sirgusių nuo 11 mėnesių iki 17 metų vaikų, gydytų pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis iki 18 mg/kg per parą, dozę suvartojant per tris kartus, maždaug 50 % buvo pasiektas iš anksto užsibrėžtas tikslas (C_v 7-ąją dieną buvo nuo 500 ng/ml iki 2500 ng/ml). Apskritai ekspozicija vyresnių (nuo 7 iki < 18 metų) pacientų organizme būdavo didesnė, negu jaunesnių (nuo 2 iki < 7 metų).

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Senyvų asmenų (24 asmenys ≥ 65 metų) organizme, palyginti su jaunesnių (24 asmenys 18-45 metų), nustatytos didesnės C_{\max} (26 %) ir AUC (29 %) vertės. Tačiau klinikinio veiksmingumo tyrimų duomenimis, pozakonazolo saugumas senyviems pacientams panašus į jaunesnių.

Rasė

Juodaodžių organizme pozakonazolo geriamosios suspensijos AUC ir C_{\max} šiek tiek mažesnės (16 %) nei baltaodžių. Visgi pozakonazolo saugumas tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

Kūno masė

Farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad daugiau nei 120 kg sveriantiems pacientams ekspozicija pozakonazolu gali būti mažesnė. Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio. Pacientams, kurių kūno masė yra maža (mažesnė kaip 60 kg) yra labiau tikėtina, kad pozakonazolo koncentracija plazmoje bus didesnė, todėl juos reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių.

Inkstų pažeida

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė. Taigi, dozės keisti nebūtina. Asmenų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus [> 96 % KK (kintamumo koeficientas)], palyginti su kitose inkstų sutrikimų grupėse [< 40 % KK]. Visgi didelės sunkaus inkstų pažeidimo įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nelaukiama, nes tik maža jo dalis išsiskiria per inkstus, ir dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepasišalina.

Kepenų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis nei nustatytas AUC padidėjimas 60 %. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų atitinkamose grupėse. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės kraujo plazmos ekspozicijos, reikia būti atsargiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių pozakonazolo dozių tyrimo duomenimis, nustatytas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu, kaip ir gydant kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais. Toksinio tyrimo su žiurkėmis ir šunimis metu pasireiškė antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Šunims, duodant vaistinio preparato ≥ 3 mėnesių, pasireiškė neuronų fosfolipidozė, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Tokių pakitimų beždžionėms, gavusioms vaistinio preparato vienerius metus, nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis duomenimis, centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nenustatyta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų tyrimo su žiurkėmis duomenimis, nustatyta plaučių fosfolipidozė, sukėlus alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinius pakitimus žmogui.

Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, kartotinės dozės neveikė beždžionių elektrokardiogramos, įskaitant QT ir QTc intervalų, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo

4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme susidaranti koncentracija. Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, duodant kartotines dozes žiurkėms, echokardiografiškai širdies dekomensacijos požymių nenustatyta, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Žiurkėms ir beždžionėms nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 1,4 karto ir 4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Atlikti toksinio poveikio dauginimosi funkcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumų ir apsigimimų, distociją, pailgino veisimosi laiką, sumažino vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad toks poveikis dauginimosi funkcijai, kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius preparatus, pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Simetikonas
Natrio benzoatas (E 211)
Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Glicerolis
Ksantano lipai
Skystoji gliukozė
Titano dioksidas (E 171)
Dirbtinė vyšnių skonio medžiaga, kurioje yra benzilo alkoholio ir propilenglikolio (E 1520)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytos talpyklės – 3 metai.

Po pirmojo talpyklės atidarymo – 4 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

105 ml geriamosios suspensijos buteliukas (IV tipo gintaro spalvos stiklas), vaikų sunkiai atidaromas plastiko (polipropileno) dangtelis, matavimo šaukštas (polistireno) su 2 žymėmis: 2,5 ml ir 5 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. spalio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri tabletė (tabletė).

Geltona plėvele dengta, kapsulės formos 17,5 mm ilgio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil skrandyje neirios tabletės yra skirtos gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):

- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itrakonazolui atsparia liga arba itrakonazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Atsparumas vaistiniam preparatui yra apibrėžiamas kaip būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydymą vaistinių preparatų nuo grybelių dozę infekcinis procesas progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Noxafil skrandyje neirios tabletės taip pat yra skirtos grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti:

- pacientams, kuriems taikoma ūminės mielogeninės leukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *HSCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

Kaip vartoti esant burnos ir ryklės kandidozei, žiūrėkite Noxafil geriamosios suspensijos Preparato charakteristikų santrauką.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Noxafil tablečių nekeičiamumas su Noxafil geriamąja suspensija

Tablečių ir geriamosios suspensijos keisti vienos kita negalima, kadangi skiriasi šių dviejų farmacinių formų dozavimo dažnis, vartojimas valgio metu ir pasiekama vaisto koncentracija kraujo plazmoje. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų dozavimo rekomendacijų.

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis grybelinių infekcijų valdymo arba pacientų, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktikai, palaikomojo gydymo patirties.

Dozavimas

Noxafil taip pat yra tiekiamas 40 mg/ml geriamosios suspensijos ir 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui forma. Noxafil tabletės yra tinkamesnė farmacinė forma susidaryti optimaliai pozakonazolo koncentracijai plazmoje ir įprastai užtikrina didesnę vaistinio preparato koncentraciją plazmoje, negu Noxafil geriamoji suspensija.

Rekomenduojamos dozės yra pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal indikaciją

Indikacija	Dozė ir gydymo trukmė (žr. 5.2 skyrių)
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII) / Pacientai, kuriems diagnozuota GII, netoleruojantys gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresinjos. Ūmine mielogenine leukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm ³ .

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų veiklos sutrikimas

Manoma, kad inkstų veiklos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikais įtakos neturi, todėl rekomenduojama dozės nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Nedaug duomenų apie kepenų veiklos sutrikimų (įskaitant C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją lėtinę kepenų ligą) įtaką pozakonazolo farmakokinetikai įrodo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimą, palyginus su tiriamaisiais, kurių kepenų veikla normali, tačiau dėl to vaistinio preparato dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje rekomenduojama gydyti atsargiai.

Vaikų populiacija

Noxafil saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Duomenų apie farmacinę formą tabletes nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Noxafil skrandyje neirias tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Šias tabletes būtina nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu, jų traiškyti, kramtyti ar laužyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartoti kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti kartu su CYP3A4 fermentų substratais terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu, nes gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartoti kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ir atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Duomenų apie kryžminį jautrumą tarp pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams yra padidėjęs, Noxafil skirti reikia atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims

Gydymo pozakonazolu metu yra pastebėtos kepenų reakcijos (pvz., nedaug arba vidutiniškai padidėjo ALAT, ASAT, šarminės fosfatazės ar bendrojo bilirubino koncentracija ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Nutraukus gydymą padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys įprastai sugrįždavo į buvusius, o kartais jie atsistatydavo ir nenutraukus gydymo. Yra pastebėta retų, dar sunkesnių ir pasibaigusių mirtimi, kepenų reakcijų.

Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolą skirti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos stebėseną

Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu. Pacientus, kuriems gydymo Noxafil metu nustatomi pakitę kepenų veiklos rodmenys, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnė kepenų pažeida. Paciento ligos valdymas turi apimti ir laboratorinį kepenų veiklos vertinimą (ypač kepenų fermentų ir bilirubino kiekio). Atsiradus klinikinį požymių ir simptomų, rodančių, kad vystosi kepenų liga, Noxafil vartojimą reikia nutraukti.

QTc pailgėjimas

Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai ir žinomai ilgina QTc intervalą, Noxafil skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Noxafil reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių, tokių kaip:

- įgimtas ar įgytas QTc intervalo pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač esant širdies nepakankamumui;
- sinusinė bradikardija;
- simptomatinė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, žinomai ilginančių QTc intervalą (kitų, nei išvardyti 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina stebėti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyros sutrikimus ir juos atitinkamai koreguoti.

Vaistų sąveika

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartu su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais derėtų skirti tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Midazolamas ir kiti benzodiazepinai

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo ar galimo kvėpavimo slopinimo pavojus, pozakonazolą kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), galima skirti tik jeigu tai neabejotinai būtina. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti CYP3A4 metabolizuojamo benzodiazepino dozės (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis vinkristino poveikis

Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta toksinio poveikio nervų sistemai atvejų ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, periferinę neuropatiją, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą ir paralyžinį žarnų nepraeinamumą. Pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių (žr. 4.5 skyrių).

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenzas.

Vartojant pozakonazolą kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šių preparatų skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicija plazmoje

Pozakonazolo koncentracija plazmoje pavartojus pozakonazolo tablečių paprastai yra didesnė nei susidaro pavartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant kai kurių pozakonazolo tabletes vartojančių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Didesnės ekspozicijos, vartojant pozakonazolo tabletes, saugumo duomenų šiuo metu yra nedaug.

Virškinimo trakto sutrikimas

Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra stiprus virškinimo trakto sutrikimas (pavyzdžiui, sunkus viduriavimas), yra nedaug. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems pasireiškia sunkus viduriavimas arba vėmimas, dėl galimo grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas yra metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukuronizacijos būdu (II fazės fermentai) ir *in vitro* yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo substratas. Taigi, tokio metabolizmo kelio inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, chinidinas, klaritromicinas, eritromicinas ir pan.) ar induktoriai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių ir pan.) gali pozakonazolo koncentraciją plazmoje, atitinkamai, padidinti arba sumažinti.

Rifabutinas

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijos ir laiko kreive), atitinkamai, iki 57 % ir 51 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu), nebent nauda pacientui nusveria riziką. Taip pat žiūrėkite į toliau pateiktą pozakonazolo poveikį rifabutino koncentracijai plazmoje.

Efavirenzas

Efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą) pozakonazolo C_{max} ir AUC sumažina, atitinkamai, 45 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su efavirenzu, nebent nauda pacientui nusveria riziką.

Fozamprenaviras

Vartojant fozamprenavirą kartu su pozakonazolu gali sumažėti pozakonazolo koncentracija plazmoje. Jeigu juos būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio.

Kartotinių fozamprenaviro dozių (10 dienų po 700 mg du kartus per parą) vartojimas sumažino pozakonazolo geriamosios suspensijos (1-ąją parą vartojus 200 mg, 2-ąją parą vartojus du kartus po 200 mg, o po to 8 dienas vartojus po 400 mg du kartus per parą) C_{max} ir AUC, atitinkamai, 21 % ir 23 %. Pozakonazolo poveikis fozamprenaviro koncentracijai, kai fozamprenaviras vartojamas kartu su ritonaviru, nėra žinomas.

Fenitoinas

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažino pozakonazolo C_{max} ir AUC, atitinkamai, 41 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su fenitoinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu), nebent nauda pacientui nusveria riziką.

H₂ receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Pozakonazolo tabletes vartojus kartu su antacidiniais vaistais, H₂ receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta. Pozakonazolo tabletes skiriant kartu su antacidiniais vaistais, H₂ receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, pozakonazolo tablečių dozės koreguoti nereikia.

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Pozakonazolo vartojant kartu su CYP3A4 substratais, ekspozicija jais gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Pozakonazolą kartu su į veną vartojamais CYP3A4 substratais patartina skirti atsargiai, be to, gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jeigu pozakonazolas yra skiriamas kartu su geriamaisiais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepriimtinos nepageidaujamos reakcijos, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų koncentraciją plazmoje ir (arba) nepageidaujamas reakcijas ir, prireikus, koreguoti dozę. Keli sąveikos tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais: jų organizme ekspozicija pozakonazolu buvo didesnė, nei tokią pačią dozę vartojusių pacientų organizme. Pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratams pacientų organizme galėtų būti kiek mažesnis, negu nustatytasis sveikų savanorių organizme, be to, tikėtina, kad įvairiems pacientams jis skirsis, kadangi pacientų organizme ekspozicija pozakonazolu svyruoja. Kartu vartojamo pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje gali svyruoti ir to paties paciento organizme.

Terfenadinas, astemizolas, cisapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai)

Pozakonazolą skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Juos vartojant kartu gali padidėti minėtų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai

Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu sukelti ergotizmą. Pozakonazolą skirti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)

Pozakonazolas gali reikšmingai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais gydymo pozakonazolu metu reikia nutraukti, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su rbdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai

Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolo gali padidėti vinka alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną,

azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

Rifabutinas

Pozakonazolas padidino rifabutino C_{max} 31 %, o AUC - 72 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (taip pat žiūrėkite į aukščiau pateiktą rifabutino poveikį pozakonazolo koncentracijai plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama stebėti visų kraujo ląstelių kieki ir nepageidaujamas reakcijas, susijusias su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

Sirolimuzas

Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (16 dienų po 400 mg du kartus per parą), sirolimuzo (vienkartinės 2 mg dozės) C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzui paciento organizme nėra žinomas, bet tikėtina, kad dėl variabilios ekspozicijos pozakonazolu skirtingų pacientų organizme jis bus kintantis. Pozakonazolo skirti kartu su sirolimuzu nerekomenduojama, jeigu tik įmanoma, tokio derinio reikia vengti. Jeigu manoma, kad šį derinį skirti būtina, pradedant gydymą pozakonazolu sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant kitą dozę. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, o sirolimuzo dozę atitinkamai koreguoti. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo mažiausios koncentracijos (prieš skiriant kitą dozę) ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydymosios koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija (prieš skiriant kitą vaisto dozę), gali tapti subterapine. Dėl to būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, būtų ties viršutine įprastos terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus, laboratorinių tyrimų bei audinių biopato tyrimo duomenis.

Ciklosporinas

Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo vieną kartą per parą dozę padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradedant pozakonazolu gydyti ciklosporiną jau vartojantį pacientą, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Minėtų vaistinių preparatų derinio vartojimo metu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai tikrinti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

Takrolimuzas

Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienkartinė 0,05 mg/kg kūno svorio dozė) C_{max} 121 %, o AUC - 358 %. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu buvo nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti ligoninėje ir (arba) pozakonazolo vartojimą nutraukti. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradedama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo dozę reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliao pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti takrolimuzo dozę.

ŽIV proteazės inhibitoriai

Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai, 300 mg ir 100 mg vieną kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo vien atazanaviru ar atazanaviru ir ritonaviru deriniu papildymas pozakonazolu buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Vartojant

kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, sukeliamas nepageidaujamas reakcijas ir toksinį poveikį.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai

Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vartota 200 mg dozė kartą per parą) ekspoziciją (AUC) į veną vartotu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC - 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC - 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).

Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu) kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas)

Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

Digoksinas

Gydymas kitais azolais yra susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi, pozakonazolas gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

Sulfonilurėjos dariniai

Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės koncentracija. Pacientams diabetikams rekomenduojama stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Informacijos apie pozakonazolo skyrimą nėščioms moterims nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, nebent nauda motinai neabejotinai nusveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo patenka į motinos pieną, netirta. Jeigu skiriamas gydymas pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Pozakonazolas, skirtas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (3,4 karto didesnė dozė už 300 mg tablečių, remiantis pusiausvyrine koncentracija pacientų kraujo plazmoje) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (2,6 karto didesnė dozė už 300 mg tablečių, remiantis pusiausvyrine koncentracija pacientų kraujo plazmoje) doze, jų vaisingumo neveikė. Klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui, nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kadangi vartojant pozakonazolą yra pastebėtos tam tikros nepageidaujamos reakcijos (pvz., galvos svaigimas, mieguistumas ir kt.), galinčios paveikti vairavimą ar mechanizmų valdymą, todėl vartoti reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu.

Farmacinė forma tabletė buvo tirta tik su ŪML ir MDS sirgusiais pacientais bei supacientais, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) buvo išsivysčiusi arba grėsė liga „transplantatas prieš šeimininką“ (LTPŠ). Ilgiausia ekspozicijos trukmė vartojant tablečių buvo trumpesnė, nei vartojant geriamosios suspensijos. Ekspozicija plazmoje vartojant farmacinę formą tabletes buvo didesnė, nei stebėta vartojant geriamąją suspensiją. Didesnio nepageidaujamų reakcijų dažnio atmesti negalima.

Saugumo duomenų santrauka

Pozakonazolo tabletės

Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 230 pacientais, įtrauktais į pagrindinį klinikinį tyrimą. Pacientai buvo įtraukti į nepalyginamąjį pozakonazolo tablečių farmakokinetikos ir saugumo klinikinį tyrimą, kurio metu jis buvo skiriamas grybelinės infekcijos profilaktikai. Pacientų imunitetas buvo susilpnėjęs dėl gretutinių būklių, tokių kaip piktybinės kraujo ligos, neutropenija po chemoterapijos, LTPŠ, ir po KKLT. Gydomo pozakonazolu trukmės mediana buvo 28 dienos. Dvidešimt pacientų vartojo 200 mg paros dozę, o 210 pacientų vartojo 300 mg per parą dozę (po du kartus per parą dozavimo 1-ąją dieną kiekvienoje kohortoje).

Pozakonazolo tablečių ir geriamosios suspensijos saugumas

Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas yra įvertintas klinikinių tyrimų metu ištyrus > 2400 pacientų ir sveikų savanorių bei vaistui esant rinkoje. Dažniausiai pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas ir padidėjęs bilirubino kiekis.

Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 336 pacientais ir sveikais savanoriais, įtrauktais į klinikinius tyrimus. Tablečių ir geriamosios suspensijos saugumo pobūdis buvo panašus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato registracijos*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	neutropenija
Nedažnas	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas
Retas	hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koaguliopatija, hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	alerginė reakcija
Retas	padidėjusio jautrumo reakcija

Endokrininiai sutrikimai	
Retas	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas
Dažnis nežinomas:	pseudoaldosteronizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, apetito sumažėjimas, hipokaliemija, hipomagnemija
Nedažnas	hiperglikemija, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažnas	nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, miego sutrikimas
Retas	psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	parestezija, svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, skonio jutimo sutrikimas
Nedažnas	traukuliai, neuropatija, hipostezija, drebulys, afazija, nemiga
Retas	insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulys
Akių sutrikimai	
Nedažnas	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas
Retas	dvejinimasis akyse, akipločio ištrūkis
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Retas	klausos pablogėjimas
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	ilgo QT intervalo sindromas [§] , pokyčiai elektrokardiogramoje [§] , palpitacijos, bradikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija
Retas	<i>torsade de pointes</i> , staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	hipertenzija
Nedažnas	hipotenzija, vaskulitas
Retas	plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažnas	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, nosies užgulimas, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas
Retas	plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	pykinimas
Dažnas	vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje
Nedažnas	pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos edema
Retas	kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	kepenų veiklos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT kiekio padidėjimas)
Nedažnas	kepenų ląstelių pažeida, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas
Retas	kepenų veiklos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	išbėrimas, niežulys
Nedažnas	burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos
Retas	Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažnas	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažnas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas, inkstų veiklos nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Retas	inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	mėnesinių sutrikimas
Retas	krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	karščiavimas, astenija, nuovargis
Nedažnas	edema, skausmas, šaltkrėtis, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaisto netoleravimas, nervingumas, gleivinės uždegimas
Retas	liežuvio edema, veido edema
Tyrimai	
Nedažnas	vaistinio preparato koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neiras tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui.

§ žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Pozakonazolo geriamosios suspensijos poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažeidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pozakonazolo tablečių perdozavusių pacientų gydymo patirties nėra.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei mažesnes dozes vartojusiems pacientams. Nustatytas netyčinio perdozavimo atvejis pacientui, kuris pozakonazolo geriamosios suspensijos vartojo 3 dienas po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrejas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas. Specialaus gydymo pozakonazolo perdozavimo atveju nėra. Galėtų būti taikomas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo dariniai.
ATC kodas: J02AC04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio biosintezės etapą.

Mikrobiologija

Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*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* ir *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Atsparumas

Klinikinėje praktikoje yra nustatytos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – pakaitų įgijimas baltymo taikinio CYP51 struktūroje.

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus spp.*

Pozakonazolo *ECOFF* dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:

- *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.

Duomenų nustatyti kliniškes *ECOFF* ribines vertes *Aspergillus spp.* šiuo metu nepakanka.

Ribinės vertės

Pozakonazolo *EUCAST* MSK ribinės vertės (jautrus (S), atsparus (R)):

- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.

Duomenų nustatyti klinikinės ribines vertes kitoms *Candida* rūšims šiuo metu nepakanka.

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti nei pozakonazolo, nei kitų vaistinių preparatų veiksmingumo, tačiau klinikinių duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydomąjį poveikį, iki šiol negauta.

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo tablečių jungiamųjų klinikinių tyrimų santrauka

Norint įvertinti pozakonazolo tablečių farmakokinetiką, saugumą ir toleravimą, buvo atliktas nepalyginamasis daugiacentris klinikinis tyrimas 5615. Tyrimas 5615 buvo atliktas su panašia pacientų populiacija, kokia anksčiau buvo tirta pozakonazolo geriamosios suspensijos pagrindinės klinikinių tyrimų programos metu. Klinikinio tyrimo 5615 metu gauti farmakokinetikos ir saugumo duomenys buvo prijungti prie turimų duomenų (įskaitant veiksmingumo duomenis) apie geriamąją suspensiją.

Tiriamoji populiacija buvo sudaryta iš: 1) ŪML ar MDS sirgusių pacientų, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija, arba 2) pacientų, kuriems buvo atlikta KKLTL ir jie vartojo imunitetą slopinančius vaistinius preparatus ligos „transplantatas prieš šeimininką“ profilaktikai ar gydymui. Buvo vertintos dvi skirtingo dozavimo grupės: 1-ąją dieną po 200 mg du kartus per parą ir toliau 200 mg vieną kartą per parą (IA dalis), arba 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą (IB dalis ir 2 dalis).

Visų I dalies ir tam tikro II dalies pogrupio tiriamųjų mėginių serija farmakokinetikos tyrimams buvo renkama 1-ąją dieną ir nusistovėjus pusiausvyrai 8-ąją dieną. Dar daugiau, nusistovėjus pusiausvyrai pavieniai mėginiai FK tyrimams buvo imami likus kelioms dienoms iki kitos dozės vartojimo (C_{min}) iš didesnės tiriamųjų populiacijos. Remiantis C_{min} koncentracijos vidurkiu, prognozuojama vidutinė koncentracija (C_{AV}) galėtų būti apskaičiuota pagal 186 tiriamųjų, vartojusių 300 mg dozę, duomenis. C_{AV} pacientų organizme FK analizė nustatė, kad 81 % tiriamųjų, gydytų 300 mg per parą doze, pasiekė pastovią prognozuojamą C_{AV} tarp 500 - 2500 ng/ml. Vieno tiriamojo (< 1 %) organizme prognozuojama C_{AV} buvo mažesnė nei 500 ng/ml, o 19 % tiriamųjų organizme prognozuojama C_{AV} buvo didesnė nei 2500 ng/ml. Nusistovėjus pusiausvyrai, tiriamųjų vidutinė prognozuojama C_{AV} buvo 1970 ng/ml.

3 lentelėje pateiktas palyginimas, pavaizduotas kvartilų analizės metodu, rodo ekspoziciją (C_{AV}) pacientų organizme po pozakonazolo tabletės ir pozakonazolo geriamosios suspensijos gydomųjų dozių pavartojimo. Ekspozicija po tablečių pavartojimo įprastai esti didesnė (tačiau persidengia) už ekspoziciją po pozakonazolo geriamosios suspensijos išgėrimo.

3 lentelė. Pozakonazolo tablečių ir geriamosios suspensijos pagrindinių klinikinių tyrimų metu nustatytos C_{av} kvartilų analizė

	Pozakonazolo tabletė	Pozakonazolo geriamoji suspensija		
	Profilaktika esant ŪML ar KKLTY Tyrimas 5615	Profilaktika esant LTPŠ Tyrimas 316	Profilaktika esant neutropenijai Tyrimas 1899	Gydymas - Invazinė Aspergiliozė Tyrimas 0041
	300 mg per parą (1-ąją dieną du kartus po 300 mg per parą)*	po 200 mg tris kartus per parą	po 200 mg tris kartus per parą	po 200 mg keturis kartus per parą (hospitalizavus), vėliau po 400 mg du kartus per parą
Kvartilis	pC_{av} ribos (ng/ml)	C_{av} Range (ng/ml)	C_{av} Range (ng/ml)	C_{av} Range (ng/ml)
Q1	442-1223	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

pC_{av} : numanoma C_{av}
 C_{av} = esant pusiausvyrai išmatuota vidutinė koncentracija
 *20 pacientų vartojo 200 mg per parą dozę (1-ąją dieną po 200 mg du kartus per parą)

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

Invazinė aspergiliozė

Gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus, buvo vertintas pagalbinio gydymo nepalyginamojo klinikinio tyrimo metu (tyrimas 0041) su pacientais, sirgusiais amfotericinui B (įskaitant liposomines farmacines formas) ar itrakonazolui atsparių rūšių sukelta invazine aspergilioze, arba netoleravusiais minėtų vaistinių preparatų. Klinikinės baigtys buvo palygintos su atitinkamomis išorinės kontrolinės grupės baigtimis, nustatytomis retrospektyvinės medicininės įrašų apžvalgos metu. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientai, įprastai (kaip nurodyta aukščiau) gydyti tuo pačiu metu bei tuose pačiuose tyrimų centruose, kaip pozakonazolu gydyti pacientai. Daugeliu aspergiliozės atvejų buvo laikoma, kad sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %). Kaip parodyta 4 lentelėje, gydymo pabaigoje sėkmingas atsakas (visiškas ar dalinis pasveikimas) buvo stebėtas 42 % pozakonazolu gydytų pacientų, lyginant su 26 % išorinės kontrolinės grupės pacientų. Vis dėlto tai nebuvo perspektyvinis, atsitiktinių imčių ir kontroliuotas klinikinis tyrimas, todėl visus rezultatus su išorine kontrolės grupe lyginti reikia apdairiai.

4 lentelė. Bendrasis pozakonazolo geriamosios suspensijos veiksmingumas invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje, lyginant su išorine kontroline grupe

	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Sėkmė pagal rūšis		
Patvirtinta mikologiniu tyrimu <i>Aspergillus</i> padermės ²		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės

² Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias rūšis arba rūšis nežinoma

mediana - 124 dienos, ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie gydymo netoleravo ar sirgo amfotericinui B ar itrakonazolui atsiradusi infekcija, septyni pacientai buvo priskirti reagavusiems į gydymą.

Chromoblastomikozė ir micetoma

9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 268 dienos, ilgiausiai - 377 dienas. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* rūšių.

Kokcidioidomikozė

11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydyti (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš pradėdant gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 296 dienos, ilgiausiai - 460 dienų.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)

Dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuotuose profilaktikos klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto klinikinio tyrimo „316“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą), taikytu pacientams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo išsivystė liga „transplantatas prieš šeimininką“ (angl. *GVHD*). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 16-ąją savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377 iš 600, (63 %)) tyrime dalyvavusių pacientų tyrimo pradžioje buvo 2-ojo arba 3-iojo sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195 iš 600, (32,5 %)) *GVHD*. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

Atsitiktinių imčių, tyrėjui užslaptintu būdu atlikto klinikinio tyrimo „1899“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (po 200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (po 200 mg du kartus per parą), taikytu neutropeniją patiriantiems pacientams, kuriems dėl ūminės mielogeninės leukemijos ar mielodisplazinio sindromo buvo taikyta citotoksinė chemoterapija. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia gretutinė liga buvo naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (435 iš 602, (72 %)). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė buvo 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis rasite 5 ir 6 lentelėse. Pozakonazolo profilaktiškai vartojusiems pacientams *Aspergillus* rūšių sukeltų infekcijų atvejų nustatyta mažiau, negu kontrolinės grupės pacientams.

5 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	p-reikšmė
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga, dalis (%)			
Gydymo laikotarpiu^b			
1899 ^d	7 iš 304 (2)	25 iš 298 (8)	0,0009
316 ^e	7 iš 291 (2)	22 iš 288 (8)	0,0038
Nustatytu laikotarpiu^c			
1899 ^d	14 iš 304 (5)	33 iš 298 (11)	0,0031
316 ^d	16 iš 301 (5)	27 iš 299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydyti.

6 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė, dalis (%)		
Gydymo laikotarpiu^b		
1899 ^d	2 iš 304 (1)	20 iš 298 (7)
316 ^e	3 iš 291 (1)	17 iš 288 (6)
Nustatytu laikotarpiu^c		
1899 ^d	4 iš 304 (1)	26 iš 298 (9)
316 ^d	7 iš 301 (2)	21 iš 299 (7)

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-osios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-osios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydyti.

Klinikinio tyrimo 1899 duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl bet kokios priežasties buvo reikšmingai mažesnis (POS: 49 iš 304 (16 %), lyginant su FLU/ITZ: 67 iš 298 (22 %); $p = 0,048$). Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais, išgyvenamumo iki 100-osios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė pozakonazolą vartojusiems pacientams buvo daug didesnė. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių ($p = 0,0354$) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių ($p = 0,0209$) atvejus.

Klinikinio tyrimo 316 metu bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS: 25 %, FLU: 28 %), tačiau su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai POS grupėje buvo reikšmingai retesni (4 iš 301), lyginant su FLU grupe (12 iš 299; $p = 0,0413$).

Vaikų populiacija

Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties nėra.

Šešiolika 8-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos tyrimo metu buvo gydyti 800 mg vaistinio preparato doze per parą. Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų ir paauglių vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių pacientų.

Be to, dvylika 13-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg vaistinio preparato dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, 10 iš šių vaikų ir paauglių vaistinio preparato farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų pacientų.

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Elektrokardiogramos vertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolą ir jo vartojimo metu (400 mg du kartus per parą, valgant labai riebią maistą), daug kartų užrašyta pagal laiką suvienodinta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingų vidutinio QTc (*Fridericia*) intervalo pokyčių, palyginus su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą, nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Tarp bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos ir MSK (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių buvo stebėta koreliacija. *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais užsikrėtusių tiriamųjų kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu norint *Aspergillus* genties mikroorganizmais užsikrėtusiems pacientams užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje (rekomenduojamas dozavimo schemas žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

Absorbcija

Pozakonazolo tablečių absorbcijos T_{max} mediana yra nuo 4 iki 5 valandų, po vienkartinės ar kartotinių iki 300 mg dozių išgėrimo farmakokinetika yra proporcinga dozei.

Labai riebiai pavalgusių sveikų savanorių organizme po vienkartinės 300 mg pozakonazolo tablečių dozės išgėrimo $AUC_{0-72 \text{ valandų}}$ ir C_{max} buvo didesnės, lyginant su vartojimu nevalgius (atitinkamai, $AUC_{0-72 \text{ valandų}}$ 51 %, o C_{max} - 16 %).

Laikui bėgant kai kuriems pacientams varotojantiems pozakonazolo tabletes gali padidėti pozakonazolo koncentracija. Laiko priklausomybės priežastis nėra iki galo aiški.

Pasiskirstymas

Klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams išgėrus tabletes, pozakonazolo vidutinis menamas pasiskirstymo tūris yra 394 litrai ir svyruoja nuo 294 iki 583 litrų.

Daug pozakonazolo prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia prie serumo albuminų.

Biotransformacija

Pozakonazolo pagrindinio cirkuliuojančio metabolito nėra ir nepanašu, kad jų koncentraciją keistų CYP450 fermentų inhibitoriai. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % suvartoto radioaktyvaus preparato dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

Eliminacija

Pozakonazolas po tabletės išgėrimo lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) - 29 valandos (svyruoja nuo 26 iki 31 valandos), o vidutinis menamas klirensas svyruoja nuo 7,5 iki 11 litrų per valandą. Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu

išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant 300 mg paros dozes (1-ąją dieną vartojus įsotinamąją dozę po 300 mg du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovėjo 6-ąją dieną.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties nėra.

Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml). Jaunesnių kaip 8 metų vaikų farmakokinetikos duomenų nėra. Taip pat ir profilaktikos tyrimų duomenimis, nusistovėjus pusiausvyrai dešimties paauglių (13-17 metų) organizme vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_{av}) buvo panaši į C_{av} suaugusiųjų (≥ 18 metų) organizme.

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys

Jaunų ir senyvų tiriamųjų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika buvo panaši. Saugumo skirtumų tarp jaunų ir geriatrinių pacientų iš esmės nepastebėta, todėl rekomenduojama geriatriniais pacientams dozės nekeisti.

Rasė

Duomenų apie pozakonazolo tablečių farmakokinetiką skirtingų rasių pacientų organizme nepakanka.

Juodaodžių tiriamųjų organizme pozakonazolo geriamosios suspensijos AUC ir C_{max} buvo šiek tiek mažesnės (16 %), nei baltaodžių. Vis dėlto pozakonazolo saugumas tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

Kūno masė

Farmakokinetikos modeliavimas su geriamosiomis tabletėmis rodo, kad daugiau nei 120 kg sveriantiems pacientams ekspozicija pozakonazolu gali būti mažesnė. Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio.

Pacientams, ypač tiems, kurie vartoja pozakonazolą po KKLP, kurių mažas kūno svoris (60 kg) yra labai linkę į aukštesnę pozakonazolio koncentraciją ir turėtų būti atidžiai stebimi dėl galimų nepageidaujimų reakcijų.

Inkstų pažeida

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengva ir vidutinio sunkumo inkstų pažeida ($n = 18$; $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė, todėl dozės keisti nereikia. Tiriamųjų, kuriems buvo sunki inkstų pažeida ($n = 6$; $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus (KK (kintamumo koeficientas) > 96 %), lyginant su kitomis inkstų pažeidos grupėmis (KK < 40 %). Vis dėlto didelės sunkios inkstų pažeidos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nesitikima, nes tik maža jo dalis yra pašalinama per inkstus, todėl dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas.

Skiriant pozakonazolo tabletes taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo tabletėmis nėra atlikta.

Kepenų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veikos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis, nei nustatytas

bendrojo AUC padidėjimas 60 %. Atitinkamose grupėse pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje reikia būti atsargiems.

Skiriant pozakonazolo tabletes taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo tabletėmis nėra atlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kaip ir su kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais, kartotinių pozakonazolo dozių toksiškumo tyrimų metu buvo stebėtas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu. Toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu buvo stebėtas antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

3 mėnesius ar ilgiau skiriant vaistinio preparato šunims, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pasireiškė neuronų fosfolipidozė. Vienerius metus vaistinio preparato vartojusioms beždžionėms tokių pakitimų nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis metu centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nepastebėta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebėta plaučių fosfolipidozė, sukėlusį alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinius pakitimus žmogui.

Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su beždžionėmis metu, kai gyvūnų plazmoje maksimali koncentracija buvo 8,5 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus plazmoje nustatomą koncentraciją, pokyčių elektrokardiogramoje, įskaitant QT ir QTc intervalus, nenustatyta. Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 2,1 karto didesnė už gydymo metu pasiekiamą žmogaus organizme, echokardiografiškai širdies dekompensacijos požymių nenustatyta. Žiurkėms ir beždžionėms buvo nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 1,4 karto ir 4,6 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Buvo atlikti toksinio poveikio reprodukcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumų ir apsigimimų, distociją, pailgino nėštumo trukmę, sumažino vidutinę vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius preparatus toks poveikis dauginimosi funkcijai pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės acetatas sukcinatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Silicio dioksidas dantims
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė
Polivinilo alkoholis
Makrogolis 3350
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės yra supakuotos PVC/polichlorotrifluoroetileno laminato lizdinėje plokštelėje, uždenytoje plonu išspaudžiamu aliuminio dangalu.

Lizdinėje plokštelėje esančios Noxafil skrandyje neirios tabletės yra supakuotos kartono dėžutėse po 24 (2x12) arba 96 (8x12) tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. spalio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 300 mg pozakonazolo.

Kiekviename mililitre yra 18 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 462 mg (20 mmol) natrio.

Kiekviename flakone yra 6680 mg ciklodekstrino (Betadekso sulfobutileterio natrio druskos pavidale).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus, bespalvis ar geltonas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):

- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itraconazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itraconazolui atsparia liga arba itraconazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itraconazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Atsparumas vaistiniam preparatui yra apibrėžiamas kaip būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydomąją vaistinių preparatų nuo grybelių dozę infekcinis procesas progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui taip pat yra skirtas grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti:

- pacientams, kuriems taikoma ūminės mielogeninės leukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *H SCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

Kaip vartoti esant burnos ir ryklės kandidozei, žiūrėkite Noxafil geriamosios suspensijos Preparato charakteristikų santrauką.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis grybelinių infekcijų valdymo arba pacientų, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktikai, palaikomojo gydymo patirties.

Dozavimas

Noxafil taip pat yra tiekiamas vartojimui per burną skirtomis farmacinėmis formomis (Noxafil 100 mg skrandyje neirių tablečių ir 40 mg/ml geriamosios suspensijos forma). Farmacinę formą rekomenduojama keisti į vartojamą per burną iš karto, kai tik paciento būklė leidžia tai daryti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama dozė yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal indikaciją

Indikacija	Dozė ir gydymo trukmė (žr. 5.2 skyrių)
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII) / Pacientai, kuriems diagnozuota GII, netoleruojantys gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg du kartus per parą, po to vartojama 300 mg vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg du kartus per parą, po to vartojama 300 mg vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos. Ūmine mielogenine leukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm ³ .

Noxafil turi būti lėtai, maždaug per 90 minučių, sulašinamas į veną per centrinės venos prievadą, įskaitant centrinės venos kateterį ar periferinėje venoje įstumtą centrinį kateterį (angl. *PICC*). Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima suleisti boliusu. Jeigu centrinio veninio kateterio nėra, vieną dozę galima sulašinti per periferinės venos kateterį. Kai lašinama per periferinės venos kateterį, infuziją reikia sulašinti per maždaug 30 minučių (žr. 4.8 ir 6.6 skyrius).

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), yra tikėtinas pagalbinės medžiagos (nešėjo) betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos (angl. sutr. *SBECD*) kaupimasis venoje. Tokiems pacientams reikia vartoti per burną vartojamas Noxafil farmacinės formas, nebent Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui vartojimą tokiam pacientui pateisina naudos ir rizikos santykio įvertinimas. Šių pacientų serume būtina atidžiai stebėti kreatinino koncentraciją (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Nedaug duomenų apie kepenų veiklos sutrikimų (įskaitant C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją lėtinę kepenų ligą) poveikį pozakonazolo farmakokinetikai įrodo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimą, palyginus su tiriamaisiais, kurių kepenų veikla normali, tačiau dėl to vaistinio preparato dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje rekomenduojama gydyti atsargiai.

Vaikų populiacija

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatyta saugumo problemų (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Prieš lašinant Noxafil koncentratą infuziniam tirpalui reikia praskiesti (žr. 6.6 skyrių). Noxafil turi būti lėtai, maždaug per 90 minučių, sulašinamas į veną per centrinės venos prievadą, įskaitant centrinės venos kateterį ar periferinėje venoje įstumtą centrinį kateterį (angl. *PICC*) (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius). Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima suleisti boliusu.

Jeigu centrinio veninio kateterio nėra, vieną dozę galima sulašinti per periferinės venos kateterį. Kai lašinama per periferinės venos kateterį, norint sumažinti infuzijos vietos reakcijų tikimybę, infuziją reikia sulašinti per maždaug 30 minučių (žr. 4.8 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartoti kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti kartu su CYP3A4 fermentų substratais terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu, nes gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartoti kartu su HMG-KoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ar atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Duomenų apie kryžminį jautrumą tarp pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams yra padidėjęs, Noxafil skirti reikia atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims

Gydymo pozakonazolu metu yra pastebėtos kepenų reakcijos (pvz., padidėjo ALAT, ASAT, šarminės fosfatazės ar bendrojo bilirubino koncentracija ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Nutraukus gydymą padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys įprastai sugrįždavo į buvusius, o kartais jie atsistatydavo ir nenutraukus gydymo. Yra pastebėta retų, dar sunkesnių ir pasibaigusių mirtimi, kepenų reakcijų.

Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolą skirti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientų, kurių inkstų veikla yra labai pažeista, stebėseną

Dėl ekspozicijos variabilumui pacientams, kurių inkstų veikla yra labai pažeista, reikia atidžiai stebėti dėl grybelinių infekcijų protrūkio (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų veiklos stebėseną

Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu. Pacientus, kuriems gydymo Noxafil metu nustatomi pakitę kepenų veiklos rodmenys, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnė kepenų pažeida. Paciento ligos valdymas turi apimti ir laboratorinį kepenų veiklos vertinimą (ypač kepenų fermentų ir bilirubino kiekio). Atsiradus klinikinėms

požymių ir simptomų, rodančių, kad vystosi kepenų liga, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Noxafil nutraukti.

QTc pailgėjimas

Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai ir žinomi ilgina QTc intervalą, Noxafil skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Noxafil reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių, tokių kaip:

- įgimtas ar įgytas QTc intervalo pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač esant širdies nepakankamumui;
- sinusinė bradikardija;
- simptominė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, žinomi ilginančių QTc intervalą (kitų, nei išvardyti 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina stebėti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyros sutrikimus ir juos atitinkamai koreguoti.

Vidutinė didžiausia koncentracija pacientų plazmoje (C_{max}) sulašinus pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui yra 4 kartus didesnė, nei vartojant geriamąją suspensiją. Padidėjusio poveikio QTc intervalui negalima atmesti. Ypač atsargiai patartina elgtis pozakonazolą lašinant į periferinę veną, nes rekomenduojamoji infuzijos trukmė 30 minučių C_{max} gali dar labiau padidinti.

Vaistų sąveika

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartu su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais skirti galima tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Midazolamas ir kiti benzodiazepinai

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo ar galimo kvėpavimo slopinimo pavojus, pozakonazolą kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), galima skirti tik jeigu tai neabejotinai būtina. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti CYP3A4 metabolizuojamo benzodiazepino dozės (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis vinkristino poveikis

Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta toksinio poveikio nervų sistemai atvejų ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, periferinę neuropatiją, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą ir paralyžinį žarnų nepraeinamumą. Pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių (žr. 4.5 skyrių).

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenzas.

Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicija plazmoje

Pozakonazolo koncentracija plazmoje sulašinus į veną pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui įprastai yra didesnė, nei susidaro išgėrus pozakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant, kai kurių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Didesnės ekspozicijos, vartojant pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui, saugumo duomenų šiuo metu yra nedaug.

Tromboembolijos reiškiniai

Lašinant į veną pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui yra nustatyta galima tromboembolijos reiškinų rizika, kuri nebuvo stebėta klinikinių tyrimų metu. Klinikinių tyrimų metu buvo stebėtas tromboflebitas. Reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda bet kokių tromboembolinių reiškinų požymių ar simptomų (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 462 mg (20 mmol) natrio, tai atitinka 23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos.

Didžiausia šio vaistinio preparato paros dozė atitinka 46 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros natrio normos.

Noxafil 300 mg koncentrate infuziniam tirpalui yra daug natrio. Į tai ypatingai reikia atsižvelgti skiriant šio vaistinio preparato tiems, kuriems yra kontroliuojamas druskos kiekis maiste.

Ciklodekstrinas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 6680 mg ciklodekstrino.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ši informacija yra gauta iš duomenų apie pozakonazolo geriamąją suspensiją arba anksčiau sukurtą farmacinę formą tabletes. Visos vaistų tarpusavio sąveikos su pozakonazolo geriamąja suspensija, išskyrus turinčias įtakos pozakonazolo absorbcijai (per skrandžio pH ir judesius), yra laikomos svarbiomis taip pat ir pozakonazolo koncentratui infuziniam tirpalui.

Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas yra metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukuronizacijos būdu (II fazės fermentai) ir *in vitro* yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo substratas. Taigi, tokio metabolizmo kelio inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, chinidinas, klaritromicinas, eritromicinas ir pan.) ar induktoriai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių ir pan.) gali pozakonazolo koncentraciją plazmoje, atitinkamai, padidinti arba sumažinti.

Rifabutinas

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažino pozakonazolo C_{max} (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijos ir laiko kreive), atitinkamai, iki 57 % ir 51 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu), nebent nauda pacientui nusveria šią riziką. Taip pat žiūrėkite į toliau pateiktą pozakonazolo poveikį rifabutino koncentracijai plazmoje.

Efavirenzas

Efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą) pozakonazolo C_{max} ir AUC sumažino, atitinkamai, 45 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su efavirenzu, nebent nauda pacientui nusveria šią riziką.

Fozamprenaviras

Vartojant fozamprenaviro kartu su pozakonazolu gali sumažėti pozakonazolo koncentracija plazmoje. Jeigu juos būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio. Kartotinių fozamprenaviro dozių (10 dienų po 700 mg du kartus per parą) vartojimas pozakonazolo geriamosios suspensijos (1-ąją dieną vartojus 200 mg vieną kartą per parą, 2-ąją dieną vartojus du kartus per parą po 200 mg dozę, o po to 8 dienas vartojus po 400 mg du kartus per parą) C_{max} ir AUC sumažino, atitinkamai, 21 % ir 23 %. Pozakonazolo poveikis fozamprenaviro koncentracijai, kai fozamprenaviras vartojamas kartu su ritonaviru, nėra žinomas.

Fenitoinas

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažino pozakonazolo C_{max} ir AUC, atitinkamai, 41 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su fenitoinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu), nebent nauda pacientui nusveria šią riziką.

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Pozakonazolo vartojant kartu su CYP3A4 substratais, ekspozicija jais gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Pozakonazolą kartu su į veną vartojamais CYP3A4 substratais patartina skirti atsargiai, be to, gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę.

Jeigu pozakonazolas yra skiriamas kartu su geriamaisiais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepriimtinos nepageidaujamos reakcijos, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų koncentraciją plazmoje ir (arba) nepageidaujamas reakcijas ir, prireikus, koreguoti dozę.

Terfenadinas, astemizolas, cisapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai)
Pozakonazolą skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Juos vartojant kartu gali padidėti minėtų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai

Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu gali sukelti ergotizmą. Pozakonazolą skirti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)

Pozakonazolas gali reikšmingai padidinti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-KoA reduktazės inhibitoriais gydymo pozakonazolu metu reikia nutraukti, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su rbdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai

Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolo gali padidėti vinka alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

Rifabutinas

Išgertas pozakonazolas padidino rifabutino C_{max} 31 %, o AUC - 72 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu, nebent nauda pacientui nusveria šią riziką (taip pat žiūrėkite į aukščiau pateiktą rifabutino poveikį pozakonazolo koncentracijai plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama stebėti visų kraujo ląstelių skaičių ir nepageidaujamas reakcijas, susijusias su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

Sirolimuzas

Sveikiems savanoriams vartojus kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (16 dienų po 400 mg du kartus per parą), sirolimuzo (vienkartinės 2 mg dozės) C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzui paciento organizme nėra žinomas, bet tikėtina, kad dėl variabilios ekspozicijos pozakonazolu skirtingų pacientų organizme jis bus kintantis. Pozakonazolo skirti kartu su sirolimuzu nerekomenduojama ir, jeigu tik įmanoma, tokio derinio reikia vengti. Jeigu manoma, kad šį derinį skirti būtina, pradedant gydymą pozakonazolu sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant kitą dozę. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, o sirolimuzo dozę atitinkamai koreguoti. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo mažiausios koncentracijos (prieš skiriant kitą dozę) ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydymosi koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija (prieš skiriant kitą vaisto dozę), gali tapti subterapine. Dėl to būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, būtų ties viršutine įprastos terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus, laboratorinių tyrimų bei audinių biopato tyrimo duomenis.

Ciklosporinas

Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo vieną kartą per parą dozę padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradėdant pozakonazolu gydyti ciklosporiną jau vartojantį pacientą, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Minėtų vaistinių preparatų derinio vartojimo metu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai stebėti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

Takrolimuzas

Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienkartinė 0,05 mg/kg kūno svorio dozė) C_{max} 121 %, o AUC - 358 %. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu buvo nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti lignoninėje ir (arba) pozakonazolo vartojimą nutraukti. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradėdama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo dozę reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliu pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti takrolimuzo dozę.

ŽIV proteazės inhibitoriai

Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai, 300 mg ir 100 mg vieną kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo vien atazanaviru ar atazanaviru ir ritonaviru deriniu papildymas pozakonazolu buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, sukeliamas nepageidaujamas reakcijas ir toksinį poveikį.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai

Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vieną kartą per parą vartota 200 mg dozė) ekspoziciją (AUC) į veną leidžiamu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną leidžiamo midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC - 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC - 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).

Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas)

Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

Digoksinas

Gydymas kitais azolais yra susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi, pozakonazolas gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

Sulfonilurėjos dariniai

Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės koncentracija. Cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje rekomenduojama stebėti gliukozės koncentraciją.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Informacijos apie pozakonazolo skyrimą nėščioms moterims nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, nebent nauda motinai neabejotinai nusveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo patenka į motinos pieną, netirta. Jeigu skiriamas gydymas pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Pozakonazolas, skirtas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (2,8 karto didesnė ekspozicija, nei sulašinus žmogui 300 mg į veną) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (3,4 karto didesnė ekspozicija, nei sulašinus žmogui 300 mg į veną) doze, jų vaisingumo nepaveikė. Klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui, nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kadangi vartojant pozakonazolą yra pastebėtos tam tikros nepageidaujamos reakcijos (pvz., galvos svaigimas, mieguistumas ir kt.), galinčios paveikti vairavimą ar mechanizmų valdymą, todėl elgtis reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu.

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui buvo tirtas tik su ŪML ir MDS sirgusiais pacientais bei su pacientais, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) buvo išsivysčiusi arba grėsė liga „transplantatas prieš šeiminką“ (LTPS). Ilgiausia ekspozicijos trukmė lašinant koncentratą infuziniam tirpalui buvo trumpesnė, nei vartojant geriamosios suspensijos. Ekspozicija plazmoje lašinant koncentratą infuziniam tirpalui buvo didesnė, nei stebėta vartojant geriamąją suspensiją. Didesnio nepageidaujamų reakcijų dažnio atmesti negalima.

Saugumo duomenų santrauka

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui saugumas

Pradinių tyrimų su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad vienkartinė pozakonazolo dozė, per 30 minučių sulašinta per periferinės venos kateterį, buvo susijusi su 12 % infuzijos vietos reakcijų dažniu (tromboflebito dažnis 4 %). Kartotinių pozakonazolo dozių lašinimas per periferinės venos kateterį buvo susijęs su tromboflebitu (dažnis 60 %). Dėl to vėlesniuose tyrimuose pozakonazolas buvo lašinamas per centrinės venos kateterį. Jeigu centrinis veninis kateteris nėra lengvai prieinamas, pacientui būtų galima vieną dozę per 30 minučių sulašinti per periferinės venos kateterį. Ilgesnė nei 30 minučių infuzija į periferinę veną dažniau sukelia infuzijos vietos reakcijas ir tromboflebitą.

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui saugumas yra įvertintas klinikinių tyrimų metu su 268 pacientais. Pacientai buvo įtraukti į pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui nepalyginamąjį

farmakokinetikos ir saugumo tyrimą, kurio metu jis buvo skiriamas priešgrybelinei profilaktikai (tyrimas 5520). Vienuolikai pacientų buvo sulašintos vienkartinės 200 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozės, 21 pacientas buvo gydytas 200 mg paros doze (trukmės mediana 14 dienų), o 237 pacientai vartojo 300 mg paros dozę (trukmės mediana 9 dienos). Apie saugą vartojant ilgiau nei 28 dienas duomenų nėra. Saugos duomenų apie senyvus pacientus yra nedaug.

Vartojant 300 mg vieną kartą per parą dozes dažniausia (> 25 %) nustatyta nepageidaujama reakcija, atsiradusi pozakonazolo lašinimo į veną etapo metu, buvo viduriavimas (32 %).

Dažniausia (> 1 %) nepageidaujama reakcija, dėl kurios gydymą pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui 300 mg vieną kartą per parą dozėmis reikėjo nutraukti, buvo ŪML (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato registracijos*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	neutropenija
Nedažnas	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas
Retas	hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koagulopatija, hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	alerginė reakcija
Retas	padidėjusio jautrumo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	
Retas	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas
Dažnis nežinomas:	pseudoaldosteronizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, apetito sumažėjimas, hipokaliemija, hipomagnemija
Nedažnas	hiperglikemija, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažnas	nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, miego sutrikimas
Retas	psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	parestezija, svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, skonio jutimo sutrikimas
Nedažnas	traukuliai, neuropatija, hipostezija, drebulys, afazija, nemiga
Retas	insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulis
Akių sutrikimai	
Nedažnas	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas
Retas	dvejinimasis akyse, akipločio ištrūkis
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Retas	klausos pablogėjimas

Širdies sutrikimai Nedažnas Retas	ilgo QT intervalo sindromas [§] , pokyčiai elektrokardiogramoje [§] , palpitacijos, bradikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija <i>torsade de pointes</i> , staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai Dažnas Nedažnas Retas	hipertenzija hipotenzija, tromboflebitas, vaskulitas plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Nedažnas Retas	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, nosies užgulimas, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažnas Dažnas Nedažnas Retas	pykinimas vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos edema kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažnas Nedažnas Retas	kepenų veiklos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT kiekio padidėjimas) kepenų ląstelių pažeidimas, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas kepenų veiklos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Dažnas Nedažnas Retas	išbėrimas, niežulys burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Nedažnas	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Nedažnas Retas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas, inkstų veiklos nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Nedažnas Retas	mėnesinių sutrikimas krūties skausmas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažnas Nedažnas Retas	karščiavimas, astenija, nuovargis edema, skausmas, šaltkrėtis, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaisto netoleravimas, nervingumas, infuzijos vietos skausmas, infuzijos vietos flebitas, infuzijos vietos trombozė gleivinės uždegimas liežuvio edema, veido edema
Tyrimai Nedažnas	vaistinio preparato koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui.

§ žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atveju (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui perdozavimo gydymo patirties nėra.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei mažesnes dozes vartojusiems pacientams. Nustatytas netyčinio perdozavimo atvejis pacientui, kuris pozakonazolo geriamosios suspensijos vartojo 3 dienas po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrėjas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas. Specialaus gydymo pozakonazolo perdozavimo atveju nėra. Galėtų būti taikomas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo dariniai.
 ATC kodas: J02AC04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio biosintezės etapą.

Mikrobiologija

Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*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* ir

Fusarium, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Atsparumas

Klinikinėje praktikoje yra nustatytos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – pakaitų įgijimas baltymo taikinio CYP51 struktūroje.

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus spp.*

Pozakonazolo *ECOFF* dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:

- *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.

Duomenų nustatyti klinikines *ECOFF* ribines vertes *Aspergillus spp.* šiuo metu nepakanka.

Ribinės vertės

Pozakonazolo *EUCAST* MSK ribinės vertės (jautrus (S), atsparus (R)):

- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.

Duomenų nustatyti klinikines ribines vertes kitoms *Candida* rūšims šiuo metu nepakanka.

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti nei pozakonazolo, nei kitų vaistinių preparatų veiksmingumo, tačiau klinikinių įrodymų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydomąjį poveikį, iki šiol negauta.

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui jungiamųjų klinikinių tyrimų santrauka

Norint įvertinti pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui farmakokinetiką, savybes, saugumą ir toleravimą, buvo atliktas nepalyginamasis daugiacentris klinikinis tyrimas 5520.

I klinikinį tyrimą 5520 buvo įtraukti 279 tiriamieji, iš jų 268 buvo sulašinta bent viena pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozė. Norint vertinti vienakartinės pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozės toleravimą, sulašinus ją per centrinės venos prievadą buvo sudaryta 0 kohorta.

Tiriamosios populiacijos I ir II tiriamųjų kohortose buvo ŪML ar MDS sirgę pacientai, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija. I ir II kohortose buvo vertintos dvi skirtingo dozavimo grupės: 1-ąją dieną po 200 mg du kartus per parą ir toliau 200 mg vieną kartą per parą (I kohorta), arba 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą (II kohorta).

Tiriamosios populiacijos III kohorta buvo sudaryta iš: 1) ŪML ar MDS sirgusių pacientų, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija, arba 2) pacientų, kuriems buvo atlikta KKL T ir jie vartojo imunitetą slopinančius vaistinius preparatus ligos „transplantatas prieš šeiminingą“ profilaktikai ar gydymui. Šių grupių pacientai jau buvo tirti pozakonazolo geriamosios suspensijos pagrindinio kontroliuoto klinikinio tyrimo metu. Remiantis I ir II kohortų farmakokinetikos ir saugumo rezultatais, visi III kohortos

tiriamieji buvo gydyti pagal šią schemą: 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą.

Viso tiriamosios populiacijos amžiaus vidurkis buvo 51 metai (svyravo nuo 18 iki 82 metų), 95 % buvo baltosios rasės, dauguma (92 %) nebuvo ispanakalbiai ar lotynų amerikiečiai, 55 % buvo vyrai. Šio klinikinio tyrimo metu buvo gydyti 155 (65 %) tiriamieji, sirgę ŪML ar MDS kaip pagrindine liga tyrimo pradžios momentu, bei 82 (35 %) pacientai, kuriems buvo atlikta KKLТ.

Visų I ir II kohortų tiriamųjų mėginių serija farmakokinetikos tyrimams buvo renkama 1-ąją dieną ir nusistovėjus pusiausvyrai 14-ąją dieną, o III kohortos tiriamųjų - 10-ąją dieną. Ši serijinė farmakokinetikos analizė įrodė, kad 94 % tiriamųjų, gydytų 300 mg per parą doze, pasiekė pusiausvyrinę C_{AV} tarp 500 - 2500 ng/ml. (C_{AV} buvo vidutinė pusiausvyrinė pozakonazolo koncentracija, apskaičiuota kaip AUC/dozavimo intervalas (24 valandų)). Tokia ekspozicija buvo pasirinkta remiantis žiniomis apie pozakonazolo geriamosios suspensijos farmakokinetiką ir farmakodinamiką. 300 mg per parą doze gydytų tiriamųjų organizme nusistovėjus pusiausvyrai vidutinė C_{AV} siekė 1500 ng/ml.

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

Invazinė aspergiliozė

Gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus, buvo vertintas pagalbinio gydymo nepalyginamojo klinikinio tyrimo metu (tyrimas 0041) su pacientais, sirgusiais amfotericinui B (įskaitant liposomines farmacines formas) ar itrakonazolui atsparių rūšių sukelta invazine aspergilioze, arba netoleravusiais minėtų vaistinių preparatų. Klinikinės baigtys buvo palygintos su atitinkamomis išorinės kontrolinės grupės baigtimis, nustatytomis retrospektyvinės medicininių įrašų apžvalgos metu. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientai, įprastai (kaip nurodyta aukščiau) gydyti tuo pačiu metu bei tuose pačiuose tyrimų centruose, kaip pozakonazolu gydyti pacientai. Daugeliu aspergiliozės atvejų buvo laikoma, kad sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %).

Kaip parodyta 3 lentelėje, gydymo pabaigoje sėkmingas atsakas (visiškas ar dalinis pasveikimas) buvo stebėtas 42 % pozakonazolu gydytų pacientų, lyginant su 26 % išorinės kontrolinės grupės pacientų. Vis dėlto tai nebuvo perspektyvinis, atsitiktinių imčių ir kontroliuotas klinikinis tyrimas, todėl visus rezultatus su išorine kontrolės grupe lyginti reikia apdairiai.

3 lentelė. Bendrasis pozakonazolo geriamosios suspensijos veiksmingumas invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje, lyginant su išorine kontroline grupe

	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Sėkmė pagal rūšis		
Patvirtinta mikologiniu tyrimu		
<i>Aspergillus</i> rūšys ³		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 124 dienos, o ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie gydymo netoleravo arba sirgo amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia infekcija, septyni pacientai buvo priskirti reagavusiems į gydymą.

³ Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias rūšis arba rūšis nežinoma

Chromoblastomikozė ir micetoma

9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 268 dienos, ilgiausiai - 377 dienas. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* rūšių.

Kokcidiodomikozė

11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydyti (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš pradėdant gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 296 dienos, ilgiausiai - 460 dienų.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)

Dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuotuose profilaktikos klinikuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto klinikinio tyrimo „316“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (po 200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą), taikytu pacientams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo išsivystė liga „transplantatas prieš šeimininką“ (angl. *GVHD*). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 16-ąją savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377 iš 600, (63 %)) tyrime dalyvavusių pacientų tyrimo pradžioje buvo 2-ojo arba 3-iojo sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195 iš 600, (32,5 %)) *GVHD*. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

Atsitiktinių imčių, tyrėjui užslaptintu būdu atlikto klinikinio tyrimo „1899“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (po 200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (po 200 mg du kartus per parą), taikytu neutropeniją patiriantiems pacientams, kuriems dėl ūminės mielogeninės leukemijos ar mielodisplazinio sindromo buvo taikyta citotoksinė chemoterapija. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia gretutinė liga buvo naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (435 iš 602, (72 %)). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė buvo 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos proveržis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis rasite 4 ir 5 lentelėse. Pozakonazolo profilaktiškai vartojusiems pacientams *Aspergillus* rūšių sukeltų infekcijų atvejų nustatyta mažiau, negu kontrolinės grupės pacientams.

4 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	p-reikšmė
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga, dalis (%)			
Gydymo laikotarpiu^b			
1899 ^d	7 iš 304 (2)	25 iš 298 (8)	0,0009
316 ^e	7 iš 291 (2)	22 iš 288 (8)	0,0038
Nustatytu laikotarpiu^c			
1899 ^d	14 iš 304 (5)	33 iš 298 (11)	0,0031
316 ^d	16 iš 301 (5)	27 iš 299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydyti.

5 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė, dalis (%)		
Gydymo laikotarpiu^b		
1899 ^d	2 iš 304 (1)	20 iš 298 (7)
316 ^e	3 iš 291 (1)	17 iš 288 (6)
Nustatytu laikotarpiu^c		
1899 ^d	4 iš 304 (1)	26 iš 298 (9)
316 ^d	7 iš 301 (2)	21 iš 299 (7)

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-osios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-osios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydyti.

Klinikinio tyrimo 1899 duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl bet kokios priežasties buvo reikšmingai mažesnis (POS: 49 iš 304 (16 %), lyginant su FLU/ITZ: 67 iš 298 (22 %); $p = 0,048$). Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais, išgyvenamumo iki 100-osios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė pozakonazolą vartojusiems pacientams buvo daug didesnė. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių ($p = 0,0354$) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių ($p = 0,0209$) atvejus.

Klinikinio tyrimo 316 metu bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS: 25 %, FLU: 28 %), tačiau su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai POS grupėje buvo reikšmingai retesni (4 iš 301), lyginant su FLU grupe (12 iš 299; $p = 0,0413$).

Vaikų populiacija

Vaikų gydymo pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui patirties nėra.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos klinikinio tyrimo metu šešiolika 8-17 metų pacientų buvo gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos doze per parą. Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių pacientų.

Be to, dvylika 13-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis 10 minėtų vaikų farmakokinetikos tyrimų duomenimis, farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų pacientų.

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Elektrokardiogramos vertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolo geriamąją suspensiją ir jos vartojimo metu (po 400 mg du kartus per parą, valgant labai riebią maistą), buvo daug kartų užrašyta ir pagal laiką suvienodinta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingų vidutinio QTc (*Fridericia*) intervalo pokyčių, palyginus su buvusiu prieš pradėdant tyrimą, nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Tarp bendrosios ekspozicijos vaistiniu preparatu ir MSK santykio (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių buvo stebėta koreliacija. *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais užsikrėtusiems tiriamiesiems kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu norint *Aspergillus* genties mikroorganizmais užsikrėtusiems pacientams užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje (rekomenduojamas dozavimo schemas žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

Pasiskirstymas

Per 90 minučių sulašinus 300 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozę, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje baigiant infuziją buvo 3280 ng/ml (74 % CV). Pozakonazolo farmakokinetika po vienkartinės ir kartotinių gydomųjų dozių (nuo 200 mg iki 300 mg) yra proporcinga dozei. Pozakonazolo pasiskirstymo tūris yra 261 litras, rodantis pasiskirstymą už kraujagyslių ribų.

Daug pozakonazolo prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia prie serumo albuminų.

Biotransformacija

Pozakonazolo pagrindinio cirkuliuojančio metabolito nėra. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % suvartotos radioaktyviai žymėtos pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

Eliminacija

Pozakonazolas, sulašinus 300 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozę, lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) - 27 valandos, o vidutinis menamas klirensas yra 7,3 litro per valandą. Išgėrus ^{14}C pozakonazolo geriamosios suspensijos, didžiausias radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant 300 mg paros dozes (1-ąją dieną vartojus išotinamąją dozę po 300 mg du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovėjo 6-ąją dieną.

Pozakonazolo koncentracija plazmoje po vienkartinės pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozės (nuo 50 iki 200 mg) sulašinimo didėjo sparčiau, nei dozei proporcingu būdu, o nuo dozės priklausomas koncentracijos didėjimas buvo stebimas vartojant 200 – 300 mg dozes.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Vaikų gydymo pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui patirties nėra (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys

Jaunų ir senyvų tiriamųjų organizme pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui farmakokinetika yra panaši. Saugumo skirtumų tarp jaunų ir geriatrinų pacientų iš esmės nepastebėta, todėl dozės geriatrinėms pacientams rekomenduojama nekeisti.

Rasė

Duomenų apie pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui farmakokinetiką skirtingų rasių pacientų organizme nepakanka.

Juodosios rasės tiriamųjų organizme pozakonazolo geriamosios suspensijos AUC ir C_{max} buvo šiek tiek mažesnės (16 %), nei baltosios rasės. Vis dėlto pozakonazolo saugumo pobūdis tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

Kūno masė

Farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad daugiau nei 120 kg sveriantiems pacientams ekspozicija pozakonazolu gali būti mažesnė. Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio. Pacientams, kurių kūno masė yra maža (mažesnė kaip 60 kg) yra labiau tikėtina, kad pozakonazolo koncentracija plazmoje bus didesnė, todėl juos reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių.

Inkstų pažeida

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengva ir vidutinio sunkumo inkstų pažeida ($n = 18$; $KrCl \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) pozakonazolo farmakokinetikos nepaveikė, todėl dozės keisti nereikia. Tiriamųjų, kuriems buvo sunki inkstų pažeida ($n = 6$; $Kl_{cr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus (KK (kintamumo koeficientas) $> 96 \%$), lyginant su kitomis inkstų pažeidos grupėmis (KK $< 40 \%$). Vis dėlto didelės sunkios inkstų pažeidos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nesitikima, nes tik maža jo dalis yra pašalinama per inkstus, todėl dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas. Dėl ekspozicijos kintamumo (variabilumo) pacientus, kurių inkstų veikla yra labai pažeista, reikia atidžiai stebėti dėl grybelinių infekcijų proveržio (žr. 4.2 skyrių).

Skiriant pozakonazolo koncentratą infuziniam tirpalui taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui nėra atlikta.

Kepenų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis, nei nustatytas bendrojo AUC padidėjimas 60 %. Atitinkamose grupėse pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje reikia būti atsargiems.

Skiriant pozakonazolo koncentratą infuziniam tirpalui, taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui nėra atlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kaip ir su kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais, kartotinių pozakonazolo dozių toksiškumo tyrimų metu buvo stebėtas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu. Toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu buvo stebėtas antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

3 mėnesius ar ilgiau skiriant vaistinio preparato šunims, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pasireiškė neuronų fosfolipidozė. Vienerius metus vaistinio preparato vartojusioms beždžionėms tokių pakitimų nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis metu centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nepastebėta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebėta plaučių fosfolipidozė, sukėlus alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinis pakitimus žmogui.

Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su beždžionėmis metu, kai gyvūnų plazmoje maksimali koncentracija buvo 8,9 karto didesnė už gydymą dozę 300 mg infuziją į veną vartojančio žmogaus plazmoje nustatomą koncentraciją, pokyčių elektrokardiogramoje, įskaitant QT ir QTc intervalus, nenustatyta. Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 2,2 karto didesnė už gydymo metu pasiekiamą žmogaus organizme, echokardiografiškai širdies dekomensacijos požymių nenustatyta. Žiurkėms ir beždžionėms buvo nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo, atitinkamai, 2,2 karto ir 8,9 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

1 mėnesio trukmės kartotinių dozių tyrimo su beždžionėmis metu buvo stebėti plaučių trombai ar embolai, kurių dažnis su doze nebuvo susijęs. Šių radinių klinikinė svarba nėra žinoma.

Buvo atlikti toksinio poveikio reprodukcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumą ir apsigimimų, distociją, pailgino nėštumo trukmę, sumažino vidutinę vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius preparatus toks poveikis dauginimosi funkcijai pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

Ikiklinikinio tyrimo metu labai jauniems šunims (nuo 2 iki 8 savaičių amžiaus) sulašinus į veną pozakonazolo, buvo stebėtas galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio padidėjimas, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais. Galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio skirtumo tarp kontrolės ir gydytų gyvūnų grupių po 5 mėnesių gydymo pertraukos nebebuvo. Neurologinių, elgesio ar raidos sutrikimų ar panašių smegenų pakitimų geriamojo pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 4 parų iki 9 mėnesių amžiaus) nestebėta. Šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma, todėl pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Betadexo sulfobutilo natrio eteris (angl. *Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)*)

Dinatrio edetatas

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)

Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Noxafil draudžiama skiesti:

Ringerio laktato tirpalu
5 % gliukozės su Ringerio laktato tirpalu
4,2 % natrio-vandenilio karbonato tirpalu

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą būtina suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jeigu jis nedelsiant nesulašinamas, tirpalas ne ilgiau kaip 24 valandas gali būti laikomas šaldytuve 2°C - 8°C temperatūroje. Šis vaistinis preparatas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bromobutilo gumos kamščiu, apjuostu aliuminio plomba, užkimštas I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 16,7 ml tirpalo.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo instrukcija

- Leiskite atšaldytam Noxafil flakonui sušilti iki kambario temperatūros.
 - Laikydami aseptikos, perkelkite 16,7 ml pozakonazolo koncentrato į intraveninio tirpalo maišelį arba buteliuką, kuriame yra 150-283 ml maišymui tinkamo skiediklio (žr. toliau pateikiamą skiediklių sąrašą; skiediklio tūris priklauso nuo reikiamos galutinės koncentracijos, kuri turi būti ne mažesnė kaip 1 mg/ml ir ne didesnė kaip 2 mg/ml).
 - Lėtai, maždaug per 90 minučių, sulašinkite į veną per centrinės venos prievadą, įskaitant centrinės venos kateterį ar periferinėje venoje esantį centrinį kateterį (PICC). Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima suleisti boliusu.
 - Jeigu centrinėje venoje kateterio nėra, vieną dozę galima sulašinti per periferinės venos kateterį praskiedus vaistinį preparatą tiek, kad jo koncentracija būtų maždaug 2 mg/ml. Lašinant per periferinės venos kateterį, infuzijos trukmė turi būti maždaug 30 minučių.
- Pastaba: Klinikinių tyrimų metu kartotinės periferinės infuzijos, sulašintos į tą pačią veną, sukėlė infuzijos vietos reakcijas (žr. 4.8 skyrių).**

- Noxafil yra skirtas vienkartiniam vartojimui.

Toliau išvardyti vaistiniai preparatai gali būti sulašinami tuo pačiu metu ir per tą pačią infuzinę sistemą (ar kaniulę), kaip ir Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui.

Amikacino sulfatas
Kasprofunginas
Ciprofloksacinas
Daptomicinas
Dobutamino hidrochloridas
Famotidinas
Filgrastimas
Gentamicino sulfatas
Hidromorfono hidrochloridas
Levofloksacinas
Lorazepamas
Meropenemas
Mikafunginas
Morfino sulfatas
Norepinefrino bitartratas
Kalio chloridas
Vankomicino hidrochloridas

Bet kokių kitų vaistinių preparatų, kurie nėra išvardyti aukščiau pateiktoje lentelėje, kartu su Noxafil per tą pačią infuzinę sistemą (ar kaniulę) lašinti negalima.

Prieš vartojimą Noxafil koncentratą infuziniam tirpalui reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių. Noxafil tirpalas gali būti nuo bespalvės iki šviesiai geltonos spalvos. Spalvos kitimas šiose ribose vaistinio preparato kokybei įtakos neturi.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Noxafil draudžiama skiesti:

Ringerio laktato tirpalu
5 % gliukozės su Ringerio laktato tirpalu
4,2 % natrio-vandenilio karbonato tirpalu

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus toliau:

Gliukozės 5 % vandeninis tirpalas
 Natrio chlorido 0,9 % tirpalas
 Natrio chlorido 0,45 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir natrio chlorido 0,45 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir natrio chlorido 0,9 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir 20 mEq KCl tirpalas

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/004

1 flakonas

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. spalio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra skystosios gliukozės, natrio benzoato (E 211), benzilo alkoholio, propilenglikolio (E 1520).

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos.
Matavimo šaukštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Noxafil geriamosios suspensijos ir tablečių keisti vienos kita NEGALIMA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po buteliuko atidarymo praėjus keturioms savaitėms, vaisto likučius reikia sunaikinti. Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Noxafil

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra skystosios gliukozės, natrio benzoato (E 211), benzilo alkoholio, propilenglikolio (E 1520).

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

105 ml
geriamoji suspensija

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą gerai pakratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po buteliuko atidarymo praėjus keturioms savaitėms, vaisto likučius reikia sunaikinti. Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

24 skrandyje neirios tabletės
96 skrandyje neirios tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Noxafil geriamosios suspensijos ir tablečių keisti vienos kita **NEGALIMA**.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

noxafil tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės
pozakonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 300 mg pozakonazolo.
Kiekviename mililitre yra 18 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo natrio eteris, dinatrio edetatas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.
Daug natrio. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiestą leisti į veną.
Vienkartinis flakonas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/004 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Noxafil 300 mg sterilus koncentratas
pozakonazolas
Praskiestą leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Žiūrėkite pakuotės lapelyje

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil
3. Kaip vartoti Noxafil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Noxafil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

Noxafil sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos pozakonazolu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais. Jis vartojamas įvairioms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti ar jų profilaktikai.

Šis vaistas veikia naikindamas kai kuriuos infekcinę ligą galinčius sukelti grybelius arba stabdo jų augimą.

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Noxafil gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:

- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būklės chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Candida* grybelių sukeliama anksčiau negydytos burnos ir ryklės infekcinės ligos (pienligė).

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliama infekcinė ligos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:

- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti negalima

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Noxafil nevertokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Daugiau informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Noxafil, rasite skyrelyje „Kiti vaistai ir Noxafil“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Noxafil, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu:

- kada nors buvo alerginė reakcija į kitą priešgrybelinį vaistą, tokį kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ar vorikonazolas;
- yra ar buvo kepenų veiklos sutrikimų. Šio vaisto vartojimo metu Jums gali prireikti atlikti specialių kraujo tyrimų;
- Jūs pradėjote stipriai viduriuoti arba vemti, nes tai gali sumažinti šio vaisto realųjį veiksmingumą;
- Jūsų elektrokardiogramoje (EKG) yra pakitimų, rodančių ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
- yra širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
- širdies ritmas yra labai retas;
- širdies ritmas yra sutrikęs;
- yra bet kokio kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai;
- Jūs vartojate vinkristino, vinblastino ir kitų vadinamųjų „vinka alkaloidų“ (vėžiui gydyti skiriamų vaistų).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Jeigu Noxafil vartojimo metu pasireiškia sunkus viduriavimas ar vėmimas (pykinimas), nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, nes tai gali sutrukdyti vaistui tinkamai veikti. Daugiau informacijos rasite 4 skyriuje.

Vartojimas vaikams

Noxafil negalima vartoti vaikams (17 metų amžiaus ir jaunesniems).

Kiti vaistai ir Noxafil

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Noxafil gali didinti toliau išvardytų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Noxafil. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kiti vaistai

Peržiūrėkite pirmiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Noxafil metu, sąrašą. Be aukščiau išvardytų vaistų, yra ir kitų vaistų, kurių keliamas širdies ritmo sutrikimų pavojus gali būti didesnis, kai jie vartojami kartu su Noxafil. Prašome įsitikinti, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus vaistus (receptinius ar įsigijamus be recepto).

Kai kurie vaistai gali didinti Noxafil šalutinio poveikio riziką, padidindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje.

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:

- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas;
- efavirezasas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, pavyzdžiui, cimetidinas, ranitidinas ar omeprazolas ir panašūs, protonų siurblio inhibitoriais vadinami vaistai.

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimusas ir sirolimusas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Noxafil vartojimas su maistu ir gėrimais

Siekiant pagerinti vaisto absorbciją, kai tik įmanoma, pozakonazolas turi būti vartojamas kartu su maistu arba iš karto po valgio, arba išgėrus maistinio gėrimo (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Noxafil“). Duomenų apie alkoholio poveikį pozakonazolui nėra.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Noxafil, pasakykite savo gydytojui, jei esate arba manote, kad esate nėščia. Jeigu esate nėščia, nevartokite Noxafil, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Noxafil turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Jeigu pastojote vartodama Noxafil, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Vartodama Noxafil nežindykite. To reikia, nes šiek tiek vaisto gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą ar neryškiai matyti, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei kreipkitės į savo gydytoją.

Noxafil sudėtyje yra gliukozės

5 ml Noxafil suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Noxafil sudėtyje yra natrio

5 ml šio vaisto suspensijos yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Noxafil sudėtyje yra natrio benzoato

5 ml šio vaisto suspensijos yra 10 mg natrio benzoato (E 211).

Noxafil sudėtyje yra benzilo alkoholio

5 ml šio vaisto suspensijos yra iki 1,25 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Noxafil sudėtyje yra propilenglikolio

5 ml šio vaisto suspensijos yra iki 24,75 mg propilenglikolio (E 1520).

3. Kaip vartoti Noxafil

Noxafil tablečių nekeiskite Noxafil geriamąja suspensija (ir atvirkščiai), prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku, nes tokiu atveju veiksmingumas gali būti nepakankamas, o nepageidaujamų reakcijų pavojus - didesnis.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas tikrins, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, ir stebės Jūsų būklę, kad nustatytų, kiek laiko turite vartoti Noxafil ir ar reikia koreguoti paros dozę.

Toliau esančioje lentelėje nurodyta rekomenduojama dozė ir gydymo trukmė, kuri priklauso nuo infekcijos, kuria sergate, tipo ir gali būti Jūsų gydytojo individualiai Jums pritaikyta. Nesirinkite savo dozės pats bei nekeiskite gydymo savarankiškai, nepasitarę su gydytoju.

Kai tik įmanoma, pozakonazolas turi būti vartojamas kartu su maistu, iš karto po valgio arba išgėrus maistinio gėrimo.

Indikacija	Rekomenduojama dozė ir gydymo trukmė
Atsparios grybelių sukeltos infekcinės ligos gydymas (<i>invazinė aspergiliozė, fuzariozė, chromoblastomikozė (micetoma), kokcidioidomikozė</i>)	Rekomenduojama dozė yra 200 mg (vienas 5 ml šaukštas) vartojant keturis kartus per parą. Arba, jei gydytojas rekomendavo, galima vartoti 400 mg (du 5 ml šaukštus) du kartus per parą su sąlyga, kad abi dozes vartosite kartu su maistu arba po valgio ar išgėrus maistinio gėrimo.
Pirminis pienligės gydymas	Pirmą gydymo dieną gerti 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) vieną kartą per parą. Kitas dienas gerti 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per

	parą.
Sunkios grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika	Gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) tris kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Noxafil dozę?

Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti Noxafil

Pamiršus išgerti dozę, ją išgerkite iškart apie tai prisiminę, o toliau vartokite kaip anksčiau. Visgi, jeigu jau arti kitos dozės gėrimo laikas, išgerkite tą dozę kaip įpratę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys ar vėmimas), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

Kiti šalutiniai poveikiai

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, bėdymą ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonūs pojūtis išangėje.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jautimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažeidimas (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jautimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis arba mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinės uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;

- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpuls;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiami, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- kai kurie Noxafil vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Noxafil

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Negalima užšaldyti.

- Jeigu praėjus keturioms savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą atidarėte buteliuką, jame dar liko suspensijos, jos vartoti nebegalima. Gražinkite buteliuką su suspensijos likučiais į vaistinę.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis

- Veiklioji Noxafil medžiaga - pozakonazolas. Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 miligramų pozakonazolo.
- Pagalbinės suspensijos medžiagos: polisorbatas 80, simetikonas, natrio benzoatas (E 211), natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas, glicerolis, ksantano lipai, skystoji gliukozė, titano dioksidas (E 171), dirbtinė vyšnių skonio medžiaga, kurioje yra benzilo alkoholio bei propilenglikolio (E 1520), ir išgrynintas vanduo.

Noxafil išvaizda ir kiekis pakuotėje

Noxafil yra baltos spalvos, vyšnių skonio geriamoji suspensija, kuri tiekama po 105 ml gintaro spalvos stiklo buteliukuose. Kartu su buteliukais tiekiami matavimo šaukštai, kuriais galima dozuoti po 2,5 ir 5 ml geriamosios suspensijos.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

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 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil
3. Kaip vartoti Noxafil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Noxafil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

Noxafil sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos pozakonazolu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais. Jis vartojamas įvairioms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti ar jų profilaktikai.

Šis vaistas veikia naikindamas kai kuriuos infekcinę ligą galinčius sukelti grybelius arba stabdo jų augimą.

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Noxafil gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:

- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būkles chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliama infekcinėms ligoms profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:

- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti negalima

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Noxafil nevertokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Daugiau informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Noxafil, rasite skyrelyje „Kiti vaistai ir Noxafil“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Noxafil, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu:

- kada nors buvo alerginė reakcija į kitą priešgrybelinį vaistą, tokį kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ar vorikonazolas;
- yra ar buvo kepenų veiklos sutrikimų. Šio vaisto vartojimo metu Jums gali prireikti atlikti specialių kraujo tyrimų;
- Jūs pradėjote stipriai viduriuoti arba vemti, nes tai gali sumažinti šio vaisto realųjį veiksmingumą;
- Jūsų elektrokardiogramoje (EKG) yra pakitimų, rodančių ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
- yra širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
- širdies ritmas yra labai retas;
- širdies ritmas yra sutrikęs;
- yra bet kokio kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai;
- Jūs vartojate vinkristino, vinblastino ir kitų vadinamųjų „vinka alkaloidų“ (vėžiui gydyti skiriamų vaistų).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Jeigu Noxafil vartojimo metu pasireiškia sunkus viduriavimas ar vėmimas (pykinimas), nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, nes tai gali sutrukdyti vaistui tinkamai veikti. Daugiau informacijos rasite 4 skyriuje.

Vartojimas vaikams

Noxafil negalima vartoti vaikams (17 metų amžiaus ir jaunesniems).

Kiti vaistai ir Noxafil

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Noxafil gali didinti toliau išvardytų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, nevertokite Noxafil. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kiti vaistai

Peržiūrėkite pirmiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Noxafil metu, sąrašą. Be aukščiau išvardytų vaistų, yra ir kitų vaistų, kurių keliamas širdies ritmo sutrikimų pavojus gali būti didesnis, kai jie vartojami kartu su Noxafil. Prašome įsitikinti, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus vaistus (receptinius ar įsigyjamus be recepto).

Kai kurie vaistai gali didinti Noxafil šalutinio poveikio riziką, padidindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje.

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:

- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas;
- efavirenasas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui.

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimusas ir sirolimusas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdami vartoti Noxafil, pasakykite savo gydytojui, jei esate ar manote, kad esate nėščia.

Jeigu esate nėščia, nevartokite Noxafil, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Noxafil turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.

Jeigu pastojote vartodama Noxafil, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Vartodama Noxafil nežindykite. To reikia, nes šiek tiek vaisto gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą ar neryškiai matyti, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei kreipkitės į savo gydytoją.

Noxafil sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Noxafil

Noxafil tablečių nekeiskite Noxafil geriamąja suspensija (ir atvirkščiai), prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku, nes tokiu atveju veiksmingumas gali būti nepakankamas, o nepageidaujamų reakcijų pavojus - didesnis.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Įprastas dozavimas yra toks: pirmąją gydymo parą gerkite du kartus po 300 mg (po tris tabletes po 100 mg), vėliau - 300 mg (tris tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą.

Gydymo trukmė gali priklausyti nuo infekcijos, kuria sergate, tipo ir gali būti Jūsų gydytojo parinkta Jums individualiai. Nesirinkite savo dozės pats bei nekeiskite gydymo savarankiškai, nepasitarę su savo gydytoju.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletę nurykite nepažeistą, užsigerdami vandeniu.
- Tabletės netraiškykite, nekramtykite ar netirpinkite.
- Tabletes galite nuryti valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Noxafil dozę?

Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti Noxafil

- Pamiršę išgerti dozę, tabletes išgerkite iškart apie tai prisiminę.
- Vis dėlto jeigu kitos dozės gėrimo laikas jau arti, pamirštąją dozę praleiskite ir toliau vaistą vartokite, kaip buvote įpratę.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys ar vėmimas), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

Kiti šalutiniai poveikiai

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, badyną ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonus pojūtis išangėje.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jautimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jautimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;

- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinių uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonūs pojūčiai krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpuly;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiami, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- kai kurie Noxafil vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Noxafil

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis

Veiklioji Noxafil medžiaga yra pozakonazolas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozės acetatas sukcinatas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E 463), silicio dioksidas dantims, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E 171), talkas ir geltonasis geležies oksidas (E 172).

Noxafil išvaizda ir kiekis pakuotėje

Geltonos, plėvele dengtos, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „100“, Noxafil skrandyje neirios tabletės yra supakuotos į kartono dėžutes sudėtose lizdinėse plokštelėse po 24 (2x12) arba 96 (8x12) tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

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 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil
3. Kaip vartoti Noxafil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Noxafil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

Noxafil sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos pozakonazolu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais. Jis vartojamas įvairioms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti arba jų profilaktikai.

Šis vaistas veikia naikindamas kai kuriuos infekcinę ligą galinčius sukelti grybelius arba stabdo jų augimą.

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Noxafil gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:

- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būklės chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:

- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti negalima

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Noxafil nevertokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Daugiau informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Noxafil, rasite poskyryje „Kiti vaistai ir Noxafil“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Noxafil, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu:

- kada nors buvo alerginė reakcija į kitą priešgrybelinį vaistą, tokį kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ar vorikonazolas;
- yra ar buvo kepenų veiklos sutrikimų. Šio vaisto vartojimo metu Jums gali prireikti atlikti specialių kraujo tyrimų;
- Jūsų elektrokardiogramoje (EKG) yra pakitimų, rodančių ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
- yra širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
- širdies ritmas yra labai retas;
- širdies ritmas yra sutrikęs;
- yra bet kokie kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai;
- Jūs vartojate vinkristino, vinblastino ir kitų vadinamųjų „vinka alkaloidų“ (vėžiui gydyti skiriamų vaistų).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Vartojimas vaikams

Noxafil skirti vaikams (17 metų ir jaunesniems pacientams) negalima.

Kiti vaistai ir Noxafil

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- terfenadino (juo gydamos alergijos);
- astemizolo (juo gydamos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichinės ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Noxafil gali didinti toliau išvardytų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, nevertokite Noxafil. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kiti vaistai

Peržiūrėkite pirmiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Noxafil metu, sąrašą. Be aukščiau išvardytų vaistų, yra ir kitų vaistų, kurių keliamas širdies ritmo sutrikimų pavojus gali būti didesnis, kai jie vartojami kartu su Noxafil. Įsitikinkite, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus vaistus (receptinius ar įsigyjamus be recepto).

Kai kurie vaistai gali didinti Noxafil šalutinio poveikio pavojų, padidindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje.

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil realųjį veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:

- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutino, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas;
- efavirenzas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui.

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga);
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu);
- takrolimusas ir sirolimusas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu);
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos);
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru);
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai);
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis);
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas);
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Noxafil.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia ar manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate nėščia, nevartokite Noxafil, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Noxafil turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.

Jeigu pastojote vartodama Noxafil, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Vartodama Noxafil nežindykite. To reikia, nes šiek tiek vaisto gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą ar neryškiai matyti, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei kreipkitės į savo gydytoją.

Noxafil sudėtyje yra natrio

Didžiausioje rekomenduojamoje šio vaisto paros dozėje yra 924 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 46 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos. Pasitarkite su vaistininku arba gydytoju, jei ilgą laikotarpį Jums tektų vartoti Noxafil 300 mg koncentratą infuziniam tirpalui, ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

Noxafil sudėtyje yra ciklodekstrino

Viename šio vaisto flakone yra 6680 mg ciklodekstrino.

3. Kaip vartoti Noxafil

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamoji dozė yra po 300 mg du kartus per parą pirmąją dieną, o po to kitomis dienomis - 300 mg vieną kartą per parą.

Noxafil 300 mg koncentratą infuziniam tirpalui iki tinkamos koncentracijos praskies Jūsų vaistininkas arba slaugytojas.

Noxafil 300 mg koncentratą infuziniam tirpalui visada paruoš ir Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Noxafil bus Jums sulašinamas:

- per plastmasinį vamzdelį, įstumtą į Jūsų veną (intravenine infuzija);
- įprastai per 90 minučių.

Gydymo trukmė gali priklausyti nuo infekcijos, kuria sergate, tipo arba nuo to, kiek ilgai Jūsų imuninės sistemos veikla yra sutrikusi, ir gali būti Jūsų gydytojo parinkta Jums individualiai. Nesirinkite savo dozės patys bei nekeiskite gydymo savarankiškai, nepasitarę su savo gydytoju.

Pamiršus pavartoti Noxafil

Kadangi šio vaisto skyrimą atidžiai prižiūrės gydytojas, nėra tikėtina, kad dozė būtų praleista. Tačiau pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu manote, kad buvo pamiršta dozė sulašinti.

Kai gydytojas nutraukia gydymą Noxafil, Jūs neturėtumėte pajusti jokių poveikių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, tuoj pat kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys ar vėmimas), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

Kiti šalutiniai poveikiai

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų nepageidaujamų poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, tokie kaip nutirpimas, dilgsėjimas, šliaužiojimo oda pojūtis, badymas ar deginimas;
- patinimas, paraudimas ar skausmingumas išilgai venos, į kurią buvo lašinamas Noxafil;
- galvos skausmas;

- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis kraujyje (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonus pojūtis išangėje.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jautimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažeidimas (neuropatija);
- nereguliarus širdies ritmas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jautimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- kraujospūdžio sumažėjimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros skausmas ar sprando skausmas, skausmas rankose ar kojose;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas miegoti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;

- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinės patinimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonūs pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas;
- injekcijos vietos uždegimas ar skausmas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpuls;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiama, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- didelės violetinės dėmės odoje (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- kai kurie pacientai pranešė, kad po Noxafil vartojimo jautėsi sumišę.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Noxafil

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Paruoštą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jeigu jis nedelsiant nesulašinamas, ne ilgiau kaip 24 valandas gali būti laikomas šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis vaistas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui, o nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pozakonazolas. Kiekviename flakone yra 300 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo natrio eteris, dinatrio edetatas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Noxafil išvaizda ir kiekis pakuotėje

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis ar geltonas skystis. Jo spalvos kitimas šiose ribose vaisto kokybei įtakos neturi.

Šis vaistas yra tiekiamas bromobutilo gumos kamščiu, apjuostu aliuminio plomba, užkimštame vienkartiname stiklo flakone.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo instrukcija

- Leiskite atšaldydam Noxafil flakonui sušilti iki kambario temperatūros.
- Laikydami aseptikos, perkelkite 16,7 ml pozakonazolo koncentrato į intraveninio tirpalo maišelį arba buteliuką, kuriame yra 150-283 ml maišymui tinkamo skiediklio (žr. toliau pateikiamą skiediklių sąrašą; skiediklio tūris priklauso nuo reikiamos galutinės koncentracijos, kuri turi būti ne mažesnė kaip 1 mg/ml ir ne didesnė kaip 2 mg/ml).
- Lėtai, maždaug per 90 minučių, sulašinkite į veną per centrinės venos prievadą, įskaitant centrinės venos kateterį ar periferinėje venoje esantį centrinį kateterį (PICC). Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima suleisti boliusu.
- Jeigu centrinėje venoje kateterio nėra, vieną dozę galima sulašinti per periferinės venos kateterį praskiedus vaistinį preparatą tiek, kad jo koncentracija būtų maždaug 2 mg/ml. Lašinant per periferinės venos kateterį, infuzijos trukmė turi būti maždaug 30 minučių.
Pastaba: Klinikinių tyrimų metu kartotinės periferinės infuzijos, sulašintos į tą pačią veną, sukėlė infuzijos vietos reakcijas (žr. 4.8 skyrių).
- Noxafil yra skirtas vienkartiniam vartojimui.

Toliau išvardyti vaistiniai preparatai gali būti sulašinami tuo pačiu metu ir per tą pačią infuzinę sistemą (ar kaniulę), kaip ir Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui.

Amikacino sulfatas
Kasprofunginas
Ciprofloksacinas
Daptomicinas
Dobutamino hidrochloridas
Famotidinas
Filgrastimas
Gentamicino sulfatas
Hidromorfono hidrochloridas
Levofloksacinas
Lorazepamas

Meropenemas
Mikafunginas
Morfino sulfatas
Norepinefrino bitartratas
Kalio chloridas
Vankomicino hidrochloridas

Bet kokių kitų vaistinių preparatų, kurie nėra išvardyti aukščiau pateiktoje lentelėje, kartu su Noxafil per tą pačią infuzinę sistemą (ar kaniulę) lašinti negalima.

Prieš vartojimą Noxafil koncentratą infuziniam tirpalui reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių. Noxafil tirpalas gali būti nuo bespalvės iki šviesiai geltonos spalvos. Spalvos kitimas šiose ribose vaistinio preparato kokybei įtakos neturi.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Noxafil draudžiama skiesti:

Ringerio laktato tirpalu
5 % gliukozės su Ringerio laktato tirpalu
4,2 % natrio-vandenilio karbonato tirpalu

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus toliau:

Gliukozės 5 % vandeninis tirpalas
 Natrio chlorido 0,9 % tirpalas
 Natrio chlorido 0,45 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir natrio chlorido 0,45 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir natrio chlorido 0,9 % tirpalas
 Gliukozės 5 % ir 20 mEq KCl tirpalas