

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg posakonazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrijevog benzoata (E211) u 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži do 1,25 mg benzilnog alkohola u 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži do 24,75 mg propilenglikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bijela suspenzija

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Noxafil oralna suspenzija indicirana je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromoblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose itrakonazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itrakonazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- kandidijaze usta i ždrijela, kao prva linija liječenja bolesnika s teškim oblikom bolesti ili imunokompromitiranih bolesnika u kojih se očekuje slab odgovor na topikalnu terapiju.

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza djelotvornih antimikotika.

Noxafil oralna suspenzija indicirana je i za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih bolesnika:

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Za primjenu u primarnom liječenju invazivne aspergiloze vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju i želučanootporne tablete.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

Međusobna nezamjenjivost Noxafil oralne suspenzije i Noxafil tableta ili Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju

Noxafil oralna suspenzija indicirana je samo za odraslu populaciju (≥ 18 godina). Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 godine do manje od 18 godina dostupna je druga formulacija (Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju).

Oralna suspenzija ne smije se međusobno zamjenjivati ni s tabletama ni sa želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju zbog razlika u učestalosti doziranja, primjeni uz hranu i postignutim koncentracijama u plazmi. Stoga je potrebno pridržavati se preporuka o doziranju za svaku formulaciju.

Doziranje

Noxafil je također dostupan u obliku želučanootpornih tableta od 100 mg, koncentrata za otopinu za infuziju od 300 mg i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju od 300 mg. Noxafil tablete u pravilu osiguravaju veću plazmatsku izloženost lijeku od Noxafil oralne suspenzije i kod primjene uz obrok i kod primjene natašte. Stoga su tablete formulacija kojoj se daje prednost pred oralnom suspenzijom za optimiziranje koncentracija u plazmi.

Preporučene doze prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene doze u odraslih prema indikacijama

Indikacija	Doza i trajanje terapije (vidjeti dio 5.2)
Refraktorne invazivne gljivične infekcije/bolesnici s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja	200 mg (5 ml) četiri puta na dan. Alternativa za bolesnike koji podnose hranu ili nadomjeske prehrani je uzimati dozu od 400 mg (10 ml) dvaput na dan tijekom ili neposredno nakon obroka ili nadomjeska prehrani. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
Kandidijaza usta i ždrijela	Udarina doza od 200 mg (5 ml) jedanput na dan prvog dana, a zatim 100 mg (2,5 ml) jedanput na dan tijekom 13 dana. Svaka doza lijeka Noxafil mora se primijeniti tijekom ili neposredno nakon obroka, odnosno nadomjeska prehrani u bolesnika koji ne podnose hranu, kako bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala primjerena izloženost lijeku.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	200 mg (5 ml) tri puta na dan. Svaka doza lijeka Noxafil mora se primijeniti tijekom ili neposredno nakon obroka, odnosno nadomjeska prehrani u bolesnika koji ne podnose hranu, kako bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala primjerena izloženost lijeku. Trajanje liječenja temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu lijekom Noxafil treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm ³ .

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se ne preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci o utjecaju oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost posakonazol oralne suspenzije nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Za pedijatrijsku su populaciju dostupne dvije druge formulacije za peroralnu primjenu: Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju te Noxafil tablete.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Oralnu suspenziju se prije primjene mora dobro protresti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimoziida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. blagi do umjeren porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga jetrene funkcije bili su u pravilu reverzibilni po prekidu terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nadzor jetrene funkcije

Pretrage jetrene funkcije treba procijeniti na početku i tijekom liječenja posakonazolom. Bolesnike u kojih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Kontrola tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito pretrage jetrene funkcije i bilirubin). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. Sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz i cimetidin

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Gastrointestinalna disfunkcija

Ograničeni su farmakokinetički podaci u bolesnika s teškom gastrointestinalnom disfunkcijom (npr. jakim proljevom). Bolesnike koji imaju jaki proljev ili povraćaju treba pozorno nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Reakcija fotoosjetljivosti

Posakonazol može povećati rizik od reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu bez odgovarajuće zaštite, kao što su zaštita odgovarajućom odjećom i krema za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Glukoza

Ovaj lijek sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrijevog benzoata (E211) u 5 ml suspenzije.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži do 1,25 mg benzilnog alkohola u 5 ml suspenzije. Benzilni alkohol može uzrokovati anafilaktoidne reakcije.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži do 24,75 mg propilenglikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

Flukloksacilin

Flukloksacilin (induktor CYP450) može sniziti koncentracije posakonazola u plazmi. Istodobnu primjenu posakonazola i flukloksacilina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirena treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pozorno nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je $C_{\max}$ posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonaviro.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Antagonisti H_2 -receptora i inhibitori protonske pumpe

Koncentracije posakonazola u plazmi ($C_{\max}$ i AUC) bile su 39% niže kada se primjenjivao s cimetidinom (400 mg dvaput na dan) zbog smanjenje apsorpcije koja može biti posljedica smanjenog lučenja želučane kiseline. Ako je moguće, istodobnu primjenu posakonazola i antagonista H_2 -receptora treba izbjegavati.

Slično tomu, primjena 400 mg posakonazola s esomeprazolom (40 mg na dan) snizila je prosječan $C_{\max}$ za 46%, a AUC za 32% u usporedbi s primjenom samog posakonazola u dozi od 400 mg. Ako je moguće, istodobnu primjenu posakonazola i inhibitora protonske pumpe treba izbjegavati.

Hrana

Hrana značajno povećava apsorpciju posakonazola (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija sa zdravim dobrovoljcima, u kojih je izloženost posakonazolu bila veća nego u bolesnika koji su primili jednaku dozu lijeka. Moguće je da je učinak posakonazola na supstrate CYP3A4 u bolesnika nešto manji od učinka opaženog u zdravim dobrovoljacima, a očekuju se i razlike između pojedinih bolesnika zbog različitog stupnja izloženosti posakonazolu. Učinak istodobne primjene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promjenjiv i u istog bolesnika, osim ako se posakonazol ne primjenjuje na strogo standardiziran način s hranom, s obzirom na velik učinak hrane na izloženost posakonazolu (vidjeti dio 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave torsade de pointes (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

Vinka alkaloidi

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga, sačuvajte azolne antimikotike, uključujući

posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

Rifabutin

Posakonazol je povećao C_{max} rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pažljivo nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

Sirolimus

Primjenom višestrukih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dva puta na dan tijekom 16 dana) u zdravih se ispitanika C_{max} sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se očekuje da će biti promjenjiv uslijed razlika u izloženosti posakonazolu. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Treba naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pažljivo pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

Ciklosporin

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Takrolimus

Posakonazol je povećao C_{max} takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori HIV proteaze

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povišiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazanavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirirom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazanavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirirom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje

bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je bioraspoloživost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca višestruka primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su C_{max} peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produljila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama s približno 3-4 sata na 8-10 sati.

Zbog rizika od produljenja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

Digoksin

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

Sulfonilureje

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom, koji je snažan inhibitor CYP3A4, može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu, što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

Venetoklaks

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti C_{max} venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitivalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što je 1,7 puta više od režima doziranja 400 mg dvaput na dan, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,2 puta više od režima doziranja 400 mg dvaput na dan). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u > 2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

Tablični popis nuspojava

Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet*

Poremećaji krvi i limfnog sustava Često: Manje često: Rijetko:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, infarkt slezene hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
Poremećaji imunološkog sustava Manje često: Rijetko:	alergijske reakcije reakcije preosjetljivosti
Endokrini poremećaji Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
Poremećaji metabolizma i prehrane Često: Manje često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija, hipomagnezijemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji Manje često: Rijetko:	neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, poremećaj spavanja psihotični poremećaj, depresija
Poremećaji živčanog sustava Često: Manje često: Rijetko:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesanica cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
Poremećaji oka Manje često: Rijetko:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida dvoslike, skotomi
Poremećaji uha i labirinta Rijetko:	oštećenje sluha
Srčani poremećaji Manje često: Rijetko:	sindrom produljenog QT-intervalas, odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arest, zatajenje srca, infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji Često: Manje često: Rijetko:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis plućna embolija, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Manje često: Rijetko:	kašalj, epistaksa, štucavica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis

Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: Često: Manje često: Rijetko:	mučnina povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta gastrointestinalno krvarenje, ileus
Poremećaji jetre i žuči Često: Manje često: Rijetko:	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT) hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija jetre zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: Manje često: Rijetko: Nepoznato:	osip, pruritus ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip reakcija fotoosjetljivosti [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki Manje često: Rijetko:	poremećaj menstrualnog ciklusa bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: Manje često: Rijetko:	pireksija (vrućica), astenija, umor edem, bol, zimica, opća slabost, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj treme, upala sluznica edem jezika, edem lica
Pretrage Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučanootpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

[§] Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet posakonazol oralne suspenzije prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC04.

Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 α -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF, engl. *Epidemiological Cut-off*) za vrste roda *Aspergillus*
ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST ECOFF vrijednosti:

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

- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za vrstu roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za posakonazol određene od strane EUCAST-a [osjetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Candida*.

Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Opažena je korelacija između ukupne izloženosti lijeku podijeljene s najmanjom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i kliničkog ishoda. Kritična vrijednost navedenog omjera za ispitanike s infekcijama čiji je uzročnik bio *Aspergillus* iznosila je ~200. Osobito je važno pokušati postići najveće koncentracije lijeka u plazmi bolesnika inficiranih plijesni *Aspergillus* (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 za preporučeno doziranje i učinke hrane na apsorpciju).

Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

Invazivna aspergiloza

U nekomparativnom ispitivanju (Ispitivanje 0041) procjenjivala se posakonazol oralna suspenzija od 800 mg na dan podijeljena u doze kao terapija spašavanja u liječenju invazivne aspergiloze u bolesnika s bolešću otpornom na amfotericin B (uključujući liposomalne formulacije) ili itrakonazol ili u bolesnika koji nisu podnosili te lijekove. Klinički ishodi usporedili su se s onima u vanjskoj kontrolnoj skupini oblikovanoj na temelju retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. U vanjsku kontrolnu skupinu bilo je uključeno 86 bolesnika liječenih dostupnom terapijom (kao gore) većinom u isto vrijeme i na istim mjestima kao i bolesnici liječeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se otpornom na prethodnu terapiju kako u skupini koja je primala posakonazol (88%), tako i u vanjskoj kontrolnoj skupini (79%).

Kako je prikazano u Tablici 3, uspješan terapijski odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje bolesti) na kraju liječenja opažen je u 42% bolesnika liječenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanika u vanjskoj kontrolnoj skupini. Međutim, budući da ovo nije bilo prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje, svaku se usporedbu s vanjskom kontrolnom skupinom mora razmotriti uz oprez.

Tablica 3. Ukupna djelotvornost posakonazol oralne suspenzije na završetku liječenja invazivne aspergiloze u usporedbi s vanjskom kontrolnom skupinom

	Posakonazol oralna suspenzija	Vanjska kontrolna skupina
Ukupan odgovor na liječenje	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Uspjeh prema vrstama uzročnika Sve mikološki potvrđene vrste roda <i>Aspergillus</i> ¹		
	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Vrste roda *Fusarium*

Jedanaest od 24 bolesnika koji su imali dokazanu ili vjerojatnu fuzariozu uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 124 dana, a najdulje 212 dana. Od 18 bolesnika koji nisu podnosili amfotericin B ili itrakonazol ili su imali infekcije otporne na te lijekove, sedam ih je odgovorilo na liječenje.

Kromblastomikoza/micetom

Devet od 11 bolesnika uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 268 dana, a najdulje 377 dana. Pet od tih bolesnika imalo je kromblastomikozu prouzročenu uzročnikom *Fonsecaea pedrosoi*, a četiri su imala micetom, uglavnom prouzročen vrstama roda *Madurella*.

Kokcidioidomikoza

Jedanaest od 16 bolesnika uspješno je liječeno (potpuno ili djelomično povlačenje početnih znakova i simptoma na kraju liječenja) posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 296 dana, a najdulje 460 dana.

Liječenje kandidijaze usta i ždrijela osjetljive na azole

Provedeno je randomizirano kontrolirano ispitivanje u bolesnika zaraženih HIV-om s kandidijazom usta i ždrijela osjetljivom na azole (u većine je bolesnika na početku ispitivanja izolirana *C. albicans*), u kojemu ocjenitelji nisu znali koja je terapija dodijeljena kojem bolesniku. Primarna varijabla ishoda djelotvornosti bila je stopa kliničkog uspjeha (definiran kao izlječenje ili poboljšanje) nakon 14 dana liječenja. Bolesnici su liječeni posakonazolom ili flukonazolom u obliku oralne suspenzije (oba lijeka su se primjenjivala na sljedeći način: 100 mg dvaput na dan 1. dana, a nakon toga 100 mg jedanput na dan tijekom 13 dana).

Stope kliničkog odgovora u ovom ispitivanju prikazane su u Tablici 4.

Pokazalo se da posakonazol nije bio inferioran flukonazolu s obzirom na uspjeh kliničkog odgovora 14. dana terapije kao i 4 tjedna nakon završetka liječenja.

Tablica 4. Postotak kliničkog uspjeha u liječenju kandidijaze usta i ždrijela

Mjera ishoda	Posakonazol	Flukonazol
Postotak kliničkog uspjeha 14. dana liječenja	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Postotak kliničkog uspjeha 4 tjedna nakon završetka liječenja	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Postotak kliničkog uspjeha definiran je kao broj slučajeva za koje je ocijenjeno da imaju klinički odgovor (izlječenje ili poboljšanje) podijeljen s ukupnim brojem slučajeva prikladnih za analizu.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) (Ispitivanja 316 i 1899)

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja profilaktičke primjene provedena su u bolesnika s visokim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

¹ Obuhvaća ostale rjeđe vrste ili nepoznate vrste

Ispitivanje 316 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje primjene posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol kapsula (400 mg jedanput na dan) u primatelja alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica koji su imali reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 16 tjedana nakon randomizacije, prema ocjeni neovisnog vijeća vanjskih stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini bolesnik. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom perioda liječenja (od prve do zadnje doze ispitivanog lijeka + 7 dana). Većina uključenih bolesnika (377/600, [63%]) je na početku ispitivanja imala akutni GVHD stupnja 2 ili 3 ili kronični opsežni GVHD (195/600, [32,5%]). Liječenje posakonazolom trajalo je prosječno 80 dana, a flukonazolom prosječno 77 dana.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol suspenzije (400 mg jedanput na dan) ili itrakonazol oralne otopine (200 mg dvaput na dan) u neutropeničnih bolesnika koji su primali citotoksičnu kemoterapiju za liječenje akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma. Ocjenitelji podataka iz ovog ispitivanja nisu znali kojem je bolesniku dodijeljena koja terapija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom trajanja liječenja, prema ocjeni vijeća neovisnih vanjskih stručnjaka. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (435/602, [72%]). Prosječno trajanje liječenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itrakonazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primjene, najčešća probojna infekcija koja se pojavila bila je aspergiloza. Vidjeti Tablice 5 i 6 za rezultate iz oba ispitivanja. U bolesnika koji su profilaktički primali posakonazol bilo je manje probojnih infekcija uzročnikom *Aspergillus* nego u bolesnika u kontrolnim skupinama.

Tablica 5. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a	p-vrijednost
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom IGI			
U razdoblju liječenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
U definiranom vremenskom razdoblju^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

Tablica 6. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom aspergilozom		
U razdoblju liječenja ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
U definiranom vremenskom razdoblju ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

U Ispitivanju 1899 opaženo je značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16%) naspram FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, vjerojatnost preživljenja do 100. dana nakon randomizacije bila je značajno veća u bolesnika koji su primali posakonazol; taj se koristan utjecaj na preživljenje pokazao kada je analiza obuhvatila sve uzroke smrti ($p=0,0354$) kao i smrti povezane s invazivnim gljivičnim infekcijama ($p=0,0209$).

U Ispitivanju 316 utvrđen je sličan ukupni mortalitet (POS, 25%; FLU, 28%); međutim, udio smrti povezanih s IGI bio je značajno niži u skupini koja je uzimala POS (4/301) nego u skupini koja je primala FLU (12/299; $p=0,0413$).

Pedijatrijska populacija

Nijedna doza posakonazol oralne suspenzije ne može se preporučiti za primjenu u pedijatrijskih bolesnika. Međutim, u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina ustanovljene su sigurnost i djelotvornost drugih formulacija posakonazola (Noxafil želočanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju, Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju). Za dodatne informacije pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za te formulacije.

Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene prosječnog QTc-intervalu (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Posakonazol se apsorbira uz medijan t_{max} od 3 sata (u bolesnika koji su jeli). Farmakokinetika posakonazola je linearna nakon jednokratne i višekratne primjene u dozi do 800 mg kada se uzima uz obrok bogat mastima. Nije opažen daljnji porast izloženosti lijeku kad su bolesnicima i zdravim dobrovoljcima primijenjene doze veće od 800 mg na dan. Pri uzimanju natašte, AUC se pri dozama iznad 200 mg povećavao manje nego proporcionalno dozi. U zdravih dobrovoljaca koji su bili natašte pokazalo se da raspodjela ukupne dnevne doze (800 mg) na četiri doze od 200 mg povećava izloženost posakonazolu 2,6 puta u usporedbi s raspodjelom dnevne doze na dvije doze od 400 mg.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene u zdravim dobrovoljacima

Apsorpcija posakonazola značajno se povećala kad je posakonazol u dozi od 400 mg (jedanput na dan) primijenjen tijekom ili neposredno nakon obroka s visokim udjelom masti (~ 50 grama masti) u usporedbi s primjenom prije jela, uz povećanje C_{max} za približno 330%, a AUC-a za približno 360%. AUC posakonazola je 4 puta veći kad se primjenjuje uz obrok bogat mastima (~50 g masti) te

približno 2,6 puta veći kad se primjenjuje uz nemasni obrok ili nadomjestak prehrani (14 g masti) u odnosu na primjenu na prazan želudac (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Distribucija

Posakonazol se polako apsorbira i sporo eliminira uz velik prividan volumen distribucije (1774 litre) te se u visokom postotku veže za proteine (> 98%), uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita i nije vjerojatno da bi inhibitori enzima CYP450 promijenili njegovu koncentraciju. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze.

Eliminacija

Posakonazol se sporo eliminira, uz prosječno poluvrijeme ($t_{1/2}$) od 35 sati (raspon: 20 do 66 sati). Nakon primjene ^{14}C -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom (< 0,2% radioaktivno označene doze je izvorni spoj). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 do 10 dana primjene višekratnih doza.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Djeca (< 18 godina)

Nakon primjene 800 mg posakonazola na dan, raspodijeljeno u više doza, za liječenje invazivnih gljivičnih infekcija prosječna vrijednost najnižih koncentracija posakonazola u plazmi 12 bolesnika u dobi 8-17 godina (776 ng/ml) bila je slična onoj u 194 bolesnika u dobi 18-64 godine (817 ng/ml). Slično tomu, u ispitivanjima profilaktičke primjene srednja vrijednost prosječne koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže (C_{av}) u 10 adolescenata (u dobi od 13-17 godina) bila je usporediva s C_{av} u odraslih (≥ 18 godina). U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 136 pedijatrijskih bolesnika s neutropenijom u dobi od 11 mjeseci do 17 godina koji su liječeni posakonazol oralnom suspenzijom u dozama do najviše 18 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze, približno 50% njih dostiglo je unaprijed specificiranu ciljnu vrijednost (C_{av} u 7. danu liječenja između 500 ng/ml – 2500 ng/ml). Općenito, izloženost lijeku bila je veća u starijih bolesnika (u dobi od 7 do <18 godina) nego u mlađih bolesnika (u dobi od 2 do < 7 godina).

Spol

Farmakokinetika posakonazola u žena usporediva je s onom u muškaraca.

Starije osobe

Opažen je porast C_{max} (26%) i AUC-a (29%) u starijih ispitanika (24 ispitanika ≥ 65 godina) u odnosu na mlađe ispitanike (24 ispitanika u dobi 18-45 godina). Međutim, u kliničkim ispitivanjima djelotvornosti sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u mlađih i starijih bolesnika.

Rasa

Zabilježen je lagani pad (16%) AUC-a i C_{max} posakonazol oralne suspenzije u ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bijele rase. Ipak, sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u ispitanika crne i bijele rase.

Tjelesna težina

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine > 120 kg C_{av} je snižen za 25%, a u bolesnika tjelesne težine < 50 kg C_{av} je povišen za 19%.

Stoga se predlaže poman nadzor bolesnika tjelesne težine veće od 120 kg zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jednokratne doze posakonazol oralne suspenzije, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) nije utjecalo na farmakokinetiku posakonazola, pa nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC posakonazola jako je varirao [$>96\%$ CV (koeficijent varijabilnosti)] u usporedbi s drugim kategorijama bubrežne funkcije [$<40\%$ CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminira putem bubrega u značajnoj mjeri, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 400 mg posakonazol oralne suspenzije u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (6 po grupi), prosječan AUC bio je 1,3 do 1,6 puta veći u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. Nisu određene koncentracije nevezanog lijeka te se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od opaženog porasta ukupnog AUC-a od 60%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je u odgovarajućim skupinama produljeno s približno 27 sati na ~ 43 sata. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre, ali se savjetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek ≥ 3 mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sustavnoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sustavnoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje funkcionalnih promjena u ljudi.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri sustavnoj izloženosti 4,6 puta većoj od koncentracije koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sustavnoj izloženosti 1,4 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri sustavnoj izloženosti 1,4 puta odnosno 4,6 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu prosječnu veličinu okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80
simetikon
natrijev benzoat (E211)
natrijev citrat, dihidrat
citratna kiselina hidrat
glicerol
ksantanska guma
glukoza, tekuća
titanijev dioksid (E171)
umjetna aroma trešnje koja sadrži benzilni alkohol i propilenglikol (E1520)
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren spremnik: 3 godine

Nakon prvog otvaranja spremnika: 4 tjedna

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

105 ml oralne suspenzije u boci (smeđe staklo tipa IV) zatvorenoj plastičnim (polipropilen) sigurnosnim zatvaračem za djecu i mjerna žličica (polistiren) s dvije oznake: 2,5 ml i 5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 100 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 100 mg posakonazola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta (tableta)

Žuto obložena tableta u obliku kapsule, duljine 17,5 mm, s utisnutim "100" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Noxafil želučanootporne tablete indicirane su za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze

Noxafil želučanootporne tablete indicirane su za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itraconazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itraconazolom ili u bolesnika koji ne podnose itraconazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza djelotvornih antimikotika.

Noxafil želučanootporne tablete indicirane su i za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Za primjenu kod kandidijaze usta i ždrijela vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Noxafil oralnu suspenziju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

Međusobna nezamjenjivost Noxafil tableta i Noxafil oralne suspenzije

Tablete se ne smiju međusobno zamjenjivati s oralnom suspenzijom zbog razlika u učestalosti doziranja, primjeni uz hranu i postignutim koncentracijama u plazmi između ovih dviju formulacija. Stoga je potrebno pridržavati se preporuka o doziranju za svaku formulaciju.

Doziranje

Noxafil je također dostupan u obliku 40 mg/ml oralne suspenzije, koncentrata za otopinu za infuziju od 300 mg i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju od 300 mg. Noxafil tablete u pravilu osiguravaju veću plazmatsku izloženost lijeku od Noxafil oralne suspenzije i kod primjene uz obrok i kod primjene natašte. Stoga su tablete formulacija kojoj se daje prednost za optimiziranje koncentracija u plazmi.

Preporučene doze u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba prikazane su u Tablici 1.

Za peroralnu primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina koji teže 40 kg ili manje preporučuje se Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju.

Tablica 1. Preporučene doze u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba prema indikacijama

Indikacija	Doza i trajanje terapije (vidjeti dio 5.2)
Liječenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg ili 300 mg koncentrata za otopinu za infuziju) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg ili 300 mg koncentrata za otopinu za infuziju) jedanput na dan. Svaka doza tableta može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Preporučeno ukupno trajanje terapije iznosi 6-12 tjedana. Kad je to klinički indicirano, može se prijeći s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto.
Refraktorne invazivne gljivične infekcije/bolesnici s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg) jedanput na dan. Svaka doza može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg) jedanput na dan. Svaka doza može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Trajanje terapije temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu lijekom Noxafil treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm ³ .

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se ne preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci o utjecaju oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih kliničkih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Noxafil želučanootporne tablete mogu se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s vodom i ne smiju se drobiti, žvakati niti lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimoziida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. blagi do umjeren porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga jetrene funkcije bili su u pravilu reverzibilni po prekidu terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nadzor jetrene funkcije

Pretrage jetrene funkcije treba procijeniti na početku i tijekom liječenja posakonazolom. Bolesnike u kojih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Kontrola tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito pretrage jetrene funkcije i bilirubin). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. Sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) i efavirenz

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Izloženost u plazmi

Koncentracije posakonazola u plazmi nakon primjene posakonazol tableta općenito su više nego pri primjeni posakonazol oralne suspenzije. Nakon primjene posakonazol tableta u nekih bolesnika mogu se tijekom vremena povećati koncentracije posakonazola u plazmi (vidjeti dio 5.2).

Gastrointestinalna disfunkcija

Ograničeni su farmakokinetički podaci u bolesnika s teškom gastrointestinalnom disfunkcijom (npr. jakim proljevom). Bolesnike koji imaju jaki proljev ili povraćaju treba pažljivo nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Reakcija fotoosjetljivosti

Posakonazol može povećati rizik od reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu bez odgovarajuće zaštite, kao što su zaštita odgovarajućom odjećom i krema za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina, kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

Flukloksacilin

Flukloksacilin (induktor CYP450) može sniziti koncentracije posakonazola u plazmi. Istodobnu primjenu posakonazola i flukloksacilina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirena treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pažljivo nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je $C_{\max}$ posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonavirom.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Antagonisti H_2 -receptora i inhibitori protonske pumpe

Nisu opaženi klinički važni učinci kad su se posakonazol tablete istodobno primjenjivale s antacidima, antagonistima H_2 -receptora i inhibitorima protonske pumpe. Nije potrebna prilagodba doze

posakonazol tableta kad se posakonazol tablete primjenjuju istodobno s antacidima, antagonistima H_2 -receptora i inhibitorima protonске pumpe.

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija sa zdravim dobrovoljcima, u kojih je izloženost posakonazolu bila veća nego u bolesnika koji su primili jednaku dozu lijeka. Moguće je da je učinak posakonazola na supstrate CYP3A4 u bolesnika nešto manji od učinka opaženog u zdravih dobrovoljaca, a očekuju se i razlike između pojedinih bolesnika zbog različitog stupnja izloženosti posakonazolu. Učinak istodobne primjene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promjenjiv i u istog bolesnika.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

Vinka alkaloidi

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga, sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

Rifabutin

Posakonazol je povećao C_{max} rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pozorno nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

Sirolimus

Primjenom višestrukih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dva puta na dan tijekom 16 dana) u zdravim se ispitanika C_{max} sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se očekuje da će biti promjenjiv uslijed razlika u izloženosti posakonazolu. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati

kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Treba naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pažljivo pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

Ciklosporin

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Takrolimus

Posakonazol je povećao C_{max} takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori HIV proteaze

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povišiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je bioraspoloživost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca višestruka primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su C_{max} peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produljila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama s približno 3-4 sata na 8-10 sati.

Zbog rizika od produljenja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

Digoksin

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

Sulfonilureje

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom, koji je snažan inhibitor CYP3A4, može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu, što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

Venetoklaks

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti C_{max} venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što je 3,4 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,6 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke

ravnoteže u bolesnika). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene uglavnom potječu iz ispitivanja s oralnom suspenzijom. Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u > 2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

Posakonazol tablete

Sigurnost primjene posakonazol tableta ocijenjena je u 104 zdrava dobrovoljca i 230 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje profilakse gljivičnih infekcija. Sigurnost primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i posakonazol tableta ocijenjena je u 288 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje liječenja aspergiloze, pri čemu je 161 bolesnik primao koncentrat za otopinu za infuziju, a 127 bolesnika tablete.

Formulacija u tableti ispitana je samo u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) te u bolesnika nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) s reakcijom presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD) ili rizikom od njena nastanka. Maksimalno trajanje izloženosti formulaciji tablete bilo je kraće nego formulaciji oralne suspenzije. Izloženost u plazmi nakon primjene formulacije u tableti bila je veća od one opažene kod oralne suspenzije.

Sigurnost tableta posakonazola procijenjena je u 230 bolesnika uključenih u glavno kliničko ispitivanje. Bolesnici su bili uključeni u nekomparativno ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti tableta posakonazola kad se posakonazol davao kao antimikotička profilaksa. Bolesnici su bili imunokompromitirani, s osnovnim stanjima kao što su hematološka zloćudna bolest, neutropenija nakon kemoterapije, GVHD i stanje nakon HSCT. Medijan trajanja terapije posakonazolom bio je 28 dana. Dvadeset je bolesnika primalo dnevnu dozu od 200 mg, a 210 bolesnika primalo je dnevnu dozu od 300 mg (nakon doziranja dvaput na dan prvog dana u obje kohorte).

Sigurnost posakonazol tableta i koncentrata za otopinu za infuziju ocjenjivala se i u kontroliranom ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze. Maksimalno trajanje liječenja invazivne aspergiloze bilo je slično onomu u ispitivanju primjene oralne suspenzije kao spasonosne terapije i dulje od onoga u ispitivanjima profilaktičke primjene tableta ili koncentrata za otopinu za infuziju.

Tablični popis nuspojava

Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet *

Poremećaji krvi i limfnog sustava Često: Manje često: Rijetko:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, infarkt slezene hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
Poremećaji imunološkog sustava Manje često: Rijetko:	alergijske reakcije reakcije preosjetljivosti
Endokrini poremećaji Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
Poremećaji metabolizma i prehrane Često: Manje često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija, hipomagnezijemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji Manje često: Rijetko:	neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, poremećaj spavanja psihotični poremećaj, depresija
Poremećaji živčanog sustava Često: Manje često: Rijetko:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesanica cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
Poremećaji oka Manje često: Rijetko:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida dvoslike, skotomi
Poremećaji uha i labirinta Rijetko:	oštećenje sluha
Srčani poremećaji Manje često: Rijetko:	sindrom produljenog QT-intervala [§] , odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma [§] , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arest, zatajenje srca, infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji Često: Manje često: Rijetko:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis plućna embolija, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Manje često: Rijetko:	kašalj, epistaksa, štucavica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis

Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: Često: Manje često: Rijetko:	mučnina povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta gastrointestinalno krvarenje, ileus
Poremećaji jetre i žuči Često: Manje često: Rijetko:	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT) hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija jetre zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: Manje često: Rijetko: Nepoznato:	osip, pruritus ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip reakcija fotoosjetljivosti [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki Manje često: Rijetko:	poremećaj menstrualnog ciklusa bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: Manje često: Rijetko:	pireksija (vrućica), astenija, umor edem, bol, zimica, opća slabost, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj treme, upala sluznica edem jezika, edem lica
Pretrage Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučanootpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

[§] Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet posakonazol oralne suspenzije prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje posakonazol tabletama.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC04.

Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 α -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF, engl. *Epidemiological Cut-off*) za vrste roda *Aspergillus*
ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST ECOFF vrijednosti:

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

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za vrstu roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za posakonazol određene od strane EUCAST-a [osjetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Candida*.

Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta za liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u liječenju bolesnika s invazivnom aspergilozom ocjenjivale su se u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 69), koje je obuhvatilo 575 bolesnika s dokazanim, vjerojatnim ili mogućim invazivnim gljivičnim infekcijama prema EORTC/MSG kriterijima.

Bolesnici su primali posakonazol ($n=288$) koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana). Bolesnici liječeni usporednim lijekom primali su vorikonazol ($n=287$), koji se primjenjivao intravenski u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 4 mg/kg dvaput na dan, ili peroralno u dozi od 300 mg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 200 mg dvaput na dan. Medijan trajanja liječenja iznosio je 67 dana (posakonazol) odnosno 64 dana (vorikonazol).

U populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) (svi ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka), 288 bolesnika primalo je posakonazol, a njih 287 vorikonazol. Populacija koja čini potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) podskup je svih ispitanika unutar ITT populacije koji su prema neovisnoj ocjeni klasificirani kao bolesnici s dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom: 163 ispitanika za posakonazol i 171 ispitanik za vorikonazol. Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i opći klinički odgovor u tim dvjema populacijama prikazani su u Tablicama 3 i 4.

Tablica 3. Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka 42. dana i 84. dana u ITT i FAS populaciji

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Smrtnost u ITT populaciji 42. dana	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Smrtnost u ITT populaciji 84. dana	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Smrtnost u FAS populaciji 42. dana	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Smrtnost u FAS populaciji 84. dana	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)
* Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.					

Tablica 4. Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: opći klinički odgovor u 6. tjednu i 12. tjednu u FAS populaciji

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95% CI)
	N	Uspjeh (%)	N	Uspjeh (%)	
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 6. tjednu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 12. tjednu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)
* Uspješan opći klinički odgovor definirao se kao preživljenje uz djelomičan ili potpun odgovor Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.					

Sažetak ispitivanja s ciljem povezivanja podataka dobivenih s posakonazol tabletama

Ispitivanje 5615 bilo je nekomparativno, multicentrično ispitivanje provedeno kako bi se procijenila farmakokinetička svojstva, sigurnost i podnošljivost posakonazol tableta. Ispitivanje 5615 provedeno je u populaciji bolesnika koja je bila slična onoj prethodno ispitanij u glavnom kliničkom programu ispitivanja posakonazol oralne suspenzije. Podaci o farmakokinetici i sigurnosti dobiveni Ispitivanjem 5615 premošteni su s postojećim podacima (uključujući podatke o djelotvornosti) za oralnu suspenziju.

U populaciju ispitanika bili su uključeni: 1) bolesnici s AML-om ili MDS-om koji su nedavno primili kemoterapiju i razvili su ili se očekivalo da će razviti značajnu neutropeniju; ili 2) bolesnici koji su podvrgnuti HSCT-u i koji su primali imunosupresivnu terapiju za prevenciju ili liječenje GVHD-a. Bile su procijenjene dvije skupine koje su primale različite doze: 200 mg dvaput na dan prvog dana te nakon toga 200 mg jedanput na dan (Dio 1A) i 300 mg dvaput na dan prvog dana te nakon toga 300 mg jedanput na dan (Dio 1B i Dio 2).

Serijski uzorci za procjenu farmakokinetike prikupljeni su prvog dana i u stanju dinamičke ravnoteže osmog dana kod svih ispitanika u Dijelu 1 te podskupini ispitanika u Dijelu 2. Nadalje, rijetki uzorci za procjenu farmakokinetike bili su prikupljeni nekoliko dana u stanju dinamičke ravnoteže prije sljedeće doze (C_{min}) kod veće populacije ispitanika. Na temelju prosječnih C_{min} koncentracija, predviđena prosječna koncentracija (C_{av}) mogla se izračunati za 186 ispitanika koji su primali dozu od 300 mg. Farmakokinetičkom analizom C_{av} -a u bolesnika pronašlo se da je 81% ispitanika liječenih dozom od 300 mg jedanput na dan postiglo predviđeni C_{av} u stanju dinamičke ravnoteže od 500 do 2500 ng/ml. Jedan ispitanik (< 1%) imao je predviđeni C_{av} manji od 500 ng/ml, a 19% ispitanika imalo je predviđeni C_{av} veći od 2500 ng/ml. Ispitanici su postigli srednju vrijednost predviđenog C_{av} -a u stanju dinamičke ravnoteže od 1970 ng/ml.

Tablica 5 prikazuje usporedbu izloženosti (C_{av}) nakon primjene terapijskih doza posakonazol tableta i posakonazol oralne suspenzije u bolesnika odabranih za analizu kvartila. Izloženost nakon primjene tablete općenito je veća od izloženosti nakon primjene posakonazol oralne suspenzije, iako se preklapaju.

Tablica 5. Analize kvartila C_{av} -a u glavnim ispitivanjima s bolesnicima koji su uzimali posakonazol tablete i oralnu suspenziju

	Posakonazol tableta	Posakonazol oralna suspenzija		
	Profilaksa kod AML i HSCT Ispitivanje 5615	Profilaksa kod GVHD Ispitivanje 316	Profilaksa kod neutropenije Ispitivanje 1899	Liječenje - invazivna aspergiloza Ispitivanje 0041
	300 mg jedanput na dan (1. dan 300 mg dvaput na dan)*	200 mg triput na dan	200 mg triput na dan	200 mg četiri puta na dan (hospitalizirani) a zatim 400 mg dvaput na dan
Kvartil	pC_{av} raspon (ng/ml)	C_{av} raspon (ng/ml)	C_{av} raspon (ng/ml)	C_{av} raspon (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}: predviđeni C_{av} C_{av} = prosječna koncentracija kad se mjeri u stanju dinamičke ravnoteže *20 bolesnika primalo je 200 mg jedanput na dan (1. dana 200 mg dvaput na dan)				

Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

Invazivna aspergiloza

U nekomparativnom ispitivanju (Ispitivanje 0041) procjenjivala se posakonazol oralna suspenzija od 800 mg na dan podijeljena u doze kao terapija spašavanja u liječenju invazivne aspergiloze u bolesnika s bolešću otpornom na amfotericin B (uključujući liposomalne formulacije) ili itrakonazol ili u bolesnika koji nisu podnosili te lijekove. Klinički ishodi usporedili su se s onima u vanjskoj kontrolnoj skupini oblikovanoj na temelju retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. U vanjsku kontrolnu skupinu bilo je uključeno 86 bolesnika liječenih dostupnom terapijom (kao gore) većinom u isto vrijeme i na istim mjestima kao i bolesnici liječeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se otpornom na prethodnu terapiju kako u skupini koja je primala posakonazol (88%), tako i u vanjskoj kontrolnoj skupini (79%).

Kako je prikazano u Tablici 6, uspješan terapijski odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje bolesti) na kraju liječenja opažen je u 42% bolesnika liječenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanika u vanjskoj kontrolnoj skupini. Međutim, budući da ovo nije bilo prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje, svaku se usporedbu s vanjskom kontrolnom skupinom mora razmotriti uz oprez.

Tablica 6. Ukupna djelotvornost posakonazol oralne suspenzije na završetku liječenja invazivne aspergiloze u usporedbi s vanjskom kontrolnom skupinom

	Posakonazol oralna suspenzija	Vanjska kontrolna skupina
Ukupan odgovor na liječenje	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Uspjeh prema vrstama uzročnika Sve mikološki potvrđene vrste roda <i>Aspergillus</i> ²		
	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

² Obuhvaća ostale rjeđe vrste ili nepoznate vrste

Vrste roda *Fusarium*

Jedanaest od 24 bolesnika koji su imali dokazanu ili vjerojatnu fuzariozu uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 124 dana, a najdulje 212 dana. Od 18 bolesnika koji nisu podnosili amfotericin B ili itraconazol ili su imali infekcije otporne na te lijekove, sedam ih je odgovorilo na liječenje.

Kromoblastomikoza/micetom

Devet od 11 bolesnika uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 268 dana, a najdulje 377 dana. Pet od tih bolesnika imalo je kromoblastomikozu prouzročenu uzročnikom *Fonsecaea pedrosoi*, a četiri su imala micetom, uglavnom prouzročen vrstama roda *Madurella*.

Kokcidioidomikoza

Jedanaest od 16 bolesnika uspješno je liječeno (potpuno ili djelomično povlačenje početnih znakova i simptoma na kraju liječenja) posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 296 dana, a najdulje 460 dana.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) (Ispitivanja 316 i 1899)

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja profilaktičke primjene provedena su u bolesnika s visokim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Ispitivanje 316 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje primjene posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol kapsula (400 mg jedanput na dan) u primatelja alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica koji su imali reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 16 tjedana nakon randomizacije, prema ocjeni neovisnog vijeća vanjskih stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini bolesnik. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom perioda liječenja (od prve do zadnje doze ispitivanog lijeka + 7 dana). Većina uključenih bolesnika (377/600, [63%]) je na početku ispitivanja imala akutni GVHD stupnja 2 ili 3 ili kronični opsežni GVHD (195/600, [32,5%]). Liječenje posakonazolom trajalo je prosječno 80 dana, a flukonazolom prosječno 77 dana.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol suspenzije (400 mg jedanput na dan) ili itraconazol oralnom otopinom (200 mg dvaput na dan) u neutropeničnih bolesnika koji su primali citotoksičnu kemoterapiju za liječenje akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma. Ocjenitelji podataka iz ovog ispitivanja nisu znali kojem je bolesniku dodijeljena koja terapija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom trajanja liječenja, prema ocjeni vijeća neovisnih vanjskih stručnjaka. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (435/602, [72%]). Prosječno trajanje liječenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itraconazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primjene, najčešća probojna infekcija koja se pojavila bila je aspergiloza. Vidjeti tablice 7 i 8 za rezultate iz oba ispitivanja. U bolesnika koji su profilaktički primali posakonazol bilo je manje probojnih infekcija uzročnikom *Aspergillus* nego u bolesnika u kontrolnim skupinama.

Tablica 7. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a	p-vrijednost
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom IGI			
U razdoblju liječenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a	p-vrijednost
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
U definiranom vremenskom razdoblju^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

Tablica 8. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom aspergilozom		
U razdoblju liječenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
U definiranom vremenskom razdoblju^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

U Ispitivanju 1899 opaženo je značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16%) naspram FLU/ITZ 67/298 (22%) p=0,048]. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, vjerojatnost preživljenja do 100. dana nakon randomizacije bila je značajno veća u bolesnika koji su primali posakonazol; taj se koristan utjecaj na preživljenje pokazao kada je analiza obuhvatila sve uzroke smrti (p=0,0354) kao i smrti povezane s IGI (p=0,0209).

U ispitivanju 316 utvrđen je sličan ukupni mortalitet (POS, 25%; FLU, 28%); međutim, udio smrti povezanih s IGI bio je značajno niži u skupini koja je uzimala POS (4/301) nego u skupini koja je primala FLU (12/299; p=0,0413).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo s posakonazol tabletama u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno.

U ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze tri bolesnika u dobi od 14-17 godina primala su posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju i tablete u dozi od 300 mg na dan (dvaput na dan prvog dana, a zatim jedanput na dan).

Sigurnost i djelotvornost posakonazola (Noxafil želočanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju, Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju) ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Primjenu posakonazola u tim dobnim skupinama podupiru dokazi iz odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja posakonazola u odraslih te farmakokinetički i sigurnosni podaci iz pedijatrijskih ispitivanja (vidjeti dio 5.2). U pedijatrijskim ispitivanjima nije utvrđen nijedan novi sigurnosni signal povezan s primjenom posakonazola u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene prosječnog QTc-intervalu (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Opažena je korelacija između ukupne izloženosti lijeku podijeljene s najmanjom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i kliničkog ishoda. Kritični omjer za ispitanike s infekcijama *Aspergillus*-om bio je ~200. Osobito je važno pokušati osigurati postizanje maksimalnih razina u plazmi bolesnika zaraženih *Aspergillus*-om (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 o preporučenim režimima doziranja).

Apsorpcija

Posakonazol tablete apsorbiraju se uz medijan t_{max} od 4 do 5 sati i pokazuju farmakokinetiku proporcionalnu dozi nakon jednokratnog i višekratnog doziranja do 300 mg.

Nakon jednokratne primjene posakonazol tableta u dozi od 300 mg nakon obroka bogatog mastima u zdravih dobrovoljaca, $AUC_{0-72\text{ h}}$ i C_{max} bili su viši u usporedbi s primjenom natašte (51% za $AUC_{0-72\text{ h}}$ te 16% za C_{max}). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, C_{av} posakonazola je 20% viši kad se lijek primjenjuje uz obrok nego kad se primjenjuje natašte.

Nakon primjene posakonazol tableta u nekih bolesnika mogu se tijekom vremena povećati koncentracije posakonazola u plazmi. Razlog za ovu ovisnost o vremenu nije u potpunosti razumljiv.

Distribucija

Nakon primjene tablete, posakonazol ima srednju vrijednost prividnog volumena distribucije od 394 l (42%), koji se kreće u rasponu od 294-583 l u ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca.

Posakonazol se u visokom postotku veže za proteine (>98%), uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita i nije vjerojatno da bi inhibitori enzima CYP450 promijenili njegovu koncentraciju. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze.

Eliminacija

Nakon primjene tableta, posakonazol se sporo eliminira uz srednju vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) od 29 sati (raspon: 26 do 31 sat) i srednju vrijednost prividnog klirensa u rasponu od 7,5 do 11 l/h. Nakon primjene ^{14}C -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom (<0,2% radioaktivno označene doze je izvorni spoj). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 6. dana kod primjene doze od 300 mg (jedanput na dan, nakon udarne doze primijenjene dvaput na dan 1. dana).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela kojim se ocjenjivala farmakokinetika posakonazola predviđene su koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika koji

su primali posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (nakon primjene dvaput na dan prvog dana) za liječenje invazivne aspergiloze i profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija.

Tablica 9. Predviđeni medijan (10. percentil, 90. percentil) plazmatskih koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže za populacije bolesnika nakon primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju ili tableta u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana)

Režim	Populacija	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tableta (natašte)	Profilaksa	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Liječenje invazivne aspergiloze	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrat za otopinu za infuziju	Profilaksa	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Liječenje invazivne aspergiloze	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Populacijska farmakokinetička analiza posakonazola u bolesnika pokazuje da rasa, spol, oštećenje funkcije bubrega i status bolesti (profilaksa ili liječenje) nemaju klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku posakonazola.

Djeca (< 18 godina)

Iskustvo s tabletama posakonazola u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno (n=3).

U pedijatrijskih bolesnika procijenjena je farmakokinetika posakonazol oralne suspenzije. Nakon primjene 800 mg na dan posakonazol oralne suspenzije, raspodijeljeno u više doza, za liječenje invazivnih gljivičnih infekcija prosječna vrijednost najnižih koncentracija posakonazola u plazmi 12 bolesnika u dobi 8-17 godina (776 ng/ml) bila je slična onoj u 194 bolesnika u dobi 18-64 godine (817 ng/ml). Nema farmakokinetičkih podataka za pedijatrijske bolesnike mlađe od 8 godina. Slično tomu, u ispitivanjima profilaktičke primjene srednja vrijednost prosječne koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže (C_{av}) u 10 adolescenata (u dobi od 13-17 godina) bila je usporediva s C_{av} u odraslih (≥ 18 godina).

Spol

Farmakokinetika posakonazola tableta u žena usporediva je s onom u muškaraca.

Starije osobe

Nisu opažene općenite razlike u sigurnosti između starijih i mlađih bolesnika.

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s dobi. C_{av} posakonazola u načelu je usporediv kod mladih i starijih bolesnika (≥ 65 godina); međutim, C_{av} je 11% viši u vrlo starih bolesnika (≥ 80 godina). Stoga se preporučuje pomno nadzirati vrlo stare bolesnike (≥ 80 godina) zbog mogućih štetnih događaja.

Farmakokinetika posakonazol tableta u mladih ispitanika usporediva je s onom u starijih (≥ 65 godina).

Dobno uvjetovane razlike u farmakokinetici ne smatraju se klinički značajnima; stoga, nije potrebno prilagođavati dozu.

Rasa

Nema dovoljno podataka za posakonazol tablete u različitim rasama.

Zabilježen je lagani pad (16%) AUC-a i C_{max} posakonazol oralne suspenzije u ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bijele rase. Ipak, sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u ispitanika crne i bijele rase.

Tjelesna težina

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine > 120 kg C_{av} je snižen za 25%, a u bolesnika tjelesne težine < 50 kg C_{av} je povišen za 19%.

Stoga se predlaže pomni nadzor bolesnika s tjelesnom težinom većom od 120 kg zbog probojnih gljivičnih infekcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jednokratne doze posakonazol oralne suspenzije, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) nije utjecalo na farmakokinetiku posakonazola, pa nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC posakonazola jako je varirao [$>96\%$ CV (koeficijent varijabilnosti)] u usporedbi s drugim kategorijama bubrežne funkcije [$<40\%$ CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminira putem bubrega u značajnoj mjeri, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom.

Slične preporuke vrijede i za posakonazol tablete; međutim, nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol tabletama.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 400 mg posakonazol oralne suspenzije u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (6 po grupi), prosječan AUC bio je 1,3 do 1,6 puta veći u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. Nisu određene koncentracije nevezanog lijeka te se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od opaženog porasta ukupnog AUC-a od 60%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je u odgovarajućim skupinama produljeno s približno 27 sati na ~43 sata. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre, ali se savjetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

Slične preporuke vrijede za posakonazol tablete; međutim, nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol tabletama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek ≥ 3 mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sustavnoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sustavnoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje funkcionalnih promjena u ljudi.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri maksimalnim koncentracijama u plazmi koje su bile 8,5 puta veće od koncentracije koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sustavnoj izloženosti 2,1 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri

sustavnoj izloženosti 2,1 puta odnosno 8,5 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu prosječnu veličina okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U pretkliničkom ispitivanju uz intravensku primjenu posakonazola u vrlo mladih pasa (kojima je lijek primjenjivan od 2. do 8. tjedna starosti) primijećen je porast incidencije povećanja moždane klijetke u tretiranih životinja u usporedbi s kontrolnim životinjama. Uslijedilo je razdoblje od 5 mjeseci bez terapije, nakon kojega nisu zabilježene razlike u incidenciji povećanja moždane klijetke između kontrolnih i tretiranih životinja. U pasa s tim nalazom nisu zabilježene neurološke ili razvojne anomalije kao ni poremećaji ponašanja, a slični nalazi u mozgu nisu primijećeni ni kod peroralne primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 4 dana do 9 mjeseci) ni kod intravenske primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 10 tjedana do 23 tjedna). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza acetat sukcinat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid, dentalnog tipa
karmeloza natrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Noxafil 100 mg želučanootporne tablete pakirane su u PVC/poliklorotrifluoroetilen laminat blisteru s aluminijskim pokrovom kroz koji se mogu protisnuti.

Noxafil želučanootporne tablete pakirane su u blisteru u kutijama s 24 (2x12) ili 96 (8x12) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg posakonazola.

Jedan ml sadrži 18 mg posakonazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 462 mg (20 mmol) natrija.

Jedna bočica sadrži 6680 mg ciklodekstrina (u obliku natrijeva sulfobutileter β -ciklodekstrina (SBECD)).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do žuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju indiciran je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju indiciran je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itraconazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itraconazolom ili u bolesnika koji ne podnose itraconazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove.

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza djelotvornih antimikotika.

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju indiciran je i za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih odraslih i pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD) i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Za primjenu u liječenju kandidijaze usta i ždrijela, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Noxafil oralnu suspenziju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

Doziranje

Dostupan je i Noxafil za peroralnu primjenu (Noxafil 100 mg želučanootporne tablete, 40 mg/ml oralna suspenzija i 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju). Preporučuje se prelazak na peroralnu primjenu čim to bolesnikovo stanje dopusti (vidjeti dio 4.4).

Preporučene doze prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene doze prema indikacijama

Indikacija	Doza i trajanje terapije (vidjeti dio 5.2)
Liječenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Udarna doza od 300 mg lijeka Noxafil (300 mg koncentrata za otopinu za infuziju ili tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (300 mg koncentrata za otopinu za infuziju ili tri tablete od 100 mg) jedanput na dan. Svaka doza tableta može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Preporučeno ukupno trajanje terapije iznosi 6-12 tjedana. Kad je to klinički indicirano, može se prijeći s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto.
Refraktorne invazivne gljivične infekcije/bolesnici s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja	Odrasli: Udarna doza od 300 mg lijeka Noxafil dvaput na dan prvog dana, a zatim 300 mg jedanput na dan. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do manje od 18 godina: Udarna doza od 6 mg/kg (do najviše 300 mg) dvaput na dan prvog dana, a zatim 6 mg/kg (do najviše 300 mg) jedanput na dan. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	Odrasli: Udarna doza od 300 mg lijeka Noxafil dvaput na dan prvog dana, a zatim 300 mg jedanput na dan. Trajanje terapije temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s AML-om ili MDS-om profilaksu lijekom Noxafil treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm ³ .
	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do manje od 18 godina: Udarna doza od 6 mg/kg (do najviše 300 mg) dvaput na dan prvog dana, a zatim 6 mg/kg (do najviše 300 mg) jedanput na dan. Trajanje terapije temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu lijekom Noxafil treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm ³ .

Noxafil se mora primijeniti sporom intravenskom infuzijom tijekom približno 90 minuta kroz centralnu vensku liniju, uključujući centralni venski kateter ili periferno postavljen centralni kateter. Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primjenjivati kao bolus. Ako nije dostupan centralni venski kateter, jednokratna infuzija može se primijeniti kroz periferni venski kateter. Kada se primjenjuje kroz periferni venski kateter, infuziju treba davati tijekom približno 30 minuta (vidjeti dijelove 4.8 i 6.6).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) očekuje se nakupljanje intravenskog vehikuluma, natrijeva sulfobutileter β -ciklodekstrina (SBECD). U tih bolesnika treba primjenjivati peroralne oblike lijeka Noxafil, osim ako procjena koristi i rizika za bolesnika ne opravdava primjenu Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju. U tih je bolesnika potrebno pomno nadzirati razine kreatinina u serumu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci o utjecaju oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 2 godine zbog sigurnosnih pitanja primijećenih u pretkliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene razrijediti (vidjeti dio 6.6). Noxafil se primjenjuje sporom intravenskom (i.v.) infuzijom tijekom približno 90 minuta, kroz centralnu vensku liniju, uključujući centralni venski kateter ili periferno postavljen centralni kateter (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primjenjivati kao bolus.

Ako nije dostupan centralni venski kateter, jednokratna infuzija može se primijeniti kroz periferni venski kateter. Kada se primjenjuje kroz periferni venski kateter, infuziju treba davati tijekom približno 30 minuta kako bi se smanjila vjerojatnost reakcija na mjestu infuzije (vidjeti dio 4.8).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimoziida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga jetrene funkcije bili su u pravilu reverzibilni po prekidu terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nadzor bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije

Zbog varijabilne izloženosti, bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije mora se pomno nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nadzor jetrene funkcije

Pretrage jetrene funkcije potrebno je provesti na početku i tijekom terapije posakonazolom. Bolesnike u kojih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Kontrola tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito pretrage jetrene funkcije i bilirubin). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

U bolesnika su srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) nakon primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju bile 4 puta veće nego nakon primjene oralne suspenzije. Ne može se isključiti pojačan učinak na QTc interval. Poseban se oprez preporučuje u slučajevima kada se posakonazol primjenjuje periferno jer tada preporučeno vrijeme infuzije od 30 minuta može dodatno povećati C_{max} .

Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. Sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkalioide, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) i efavirenz

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Izloženost u plazmi

Koncentracije lijeka u plazmi nakon intravenske primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u načelu su više od onih koje se postižu nakon primjene posakonazol oralne suspenzije. U nekih se bolesnika koncentracije posakonazola u plazmi nakon primjene posakonazola mogu s vremenom povećavati (vidjeti dio 5.2).

Tromboembolijski događaji

Tromboembolijski događaji prepoznati su kao potencijalni rizik kod intravenske primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju, ali nisu bili primijećeni u kliničkim ispitivanjima. U kliničkim ispitivanjima zabilježen je tromboflebitis. Potreban je oprez kod bilo kojeg znaka ili simptoma tromboembolijskih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Reakcija fotoosjetljivosti

Posakonazol može povećati rizik od reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu bez odgovarajuće zaštite, kao što su zaštita odgovarajućom odjećom i krema za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 462 mg (20 mmol) natrija po bočici, što odgovara 23 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO. Maksimalna dnevna doza ovog lijeka odgovara 46 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

Noxafil 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju se smatra lijekom s visokim sadržajem natrija. O tome treba posebno voditi računa u osoba koje su na prehrani s niskim unosom natrija.

Ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 6680 mg ciklodekstrina po bočici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće informacije proizašle su iz podataka za posakonazol oralnu suspenziju ili raniju formulaciju tablete. Sve interakcije lijekova s posakonazol oralnom suspenzijom, osim onih koje utječu na apsorpciju posakonazola (putem želučanog pH i motiliteta), smatraju se relevantnima i za posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju.

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin,

kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

Flukloksacilin

Flukloksacilin (induktor CYP450) može sniziti koncentracije posakonazola u plazmi. Istodobnu primjenu posakonazola i flukloksacilina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirena treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pozorno nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je $C_{\max}$ posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonavinom.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave torsade de pointes (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

Vinka alkaloidi

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga, sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

Rifabutin

Nakon peroralne primjene, posakonazol je povećao $C_{\max}$ rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pozorno nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

Sirolimus

Primjenom višestrukih peroralnih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan tijekom 16 dana) u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se očekuje da će biti promjenjiv uslijed razlika u izloženosti posakonazolu. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Treba naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pozorno pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

Ciklosporin

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Takrolimus

Posakonazol je povećao $C_{\max}$ takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori HIV proteaze

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povisiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ atazanavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ atazanavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je bioraspoloživost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca višestruka primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je $C_{\max}$ intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je $C_{\max}$ intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su $C_{\max}$ peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produljila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama s približno 3-4 sata na 8-10 sati.

Zbog rizika od produljenja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

Digoksin

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

Sulfonilureje

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom, koji je snažan inhibitor CYP3A4, može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu, što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

Venetoklaks

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti $C_{\max}$ venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što predstavlja 2,8 puta veću izloženost od one koja se postiže primjenom intravenske doze od 300 mg u ljudi) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (3,4 puta veća izloženost od one koja se postiže primjenom intravenske doze od 300 mg u bolesnika). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti uglavnom potječu iz ispitivanja oralne suspenzije.

Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u > 2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

Posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju

Sigurnost primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju ocijenjena je u 72 zdrava dobrovoljca i 268 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje profilakse gljivičnih infekcija.

Sigurnost primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i posakonazol tableta ocijenjena je u 288 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje liječenja aspergiloze, pri čemu je 161 bolesnik primao koncentrat za otopinu za infuziju, a 127 bolesnika tablete.

Posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju ispitan je samo u bolesnika s AML-om i MDS-om te u bolesnika s HSCT-om koji su razvili ili u kojih je postojao rizik od GVHD-a. Maksimalno trajanje izlaganja koncentratu za otopinu za infuziju bilo je kraće nego u slučaju oralne suspenzije. Izloženost u plazmi nakon primjene otopine za infuziju bila je viša od one primijećene nakon primjene oralne suspenzije.

U početnim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, primjena jednokratne doze posakonazola infuzijom tijekom 30 minuta kroz periferni venski kateter bila je povezana s incidencijom reakcija na mjestu infuzije od 12% (incidencija tromboflebitisa bila je 4%). Primjena višekratnih doza

posakonazola kroz periferni venski kateter bila je povezana s tromboflebitisom (incidencija 60%). Stoga se u kasnijim ispitivanjima posakonazol primjenjivao kroz centralni venski kateter. Ako centralni venski kateter nije odmah bio na raspolaganju, bolesnici su mogli primiti jednokratnu infuziju u trajanju od 30 minuta kroz periferni venski kateter. Trajanje periferne infuzije dulje od 30 minuta dovelo je do veće incidencije reakcija na mjestu infuzije i tromboflebitisa.

Sigurnost posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju ocijenjena je u 268 bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Bolesnici su uključeni u nekomparativno ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju kada se davao za profilaksu gljivičnih infekcija (Ispitivanje 5520). Jedanaest bolesnika primilo je jednokratnu dozu od 200 mg posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju, 21 bolesnik primao je dnevnu dozu od 200 mg tijekom medijana od 14 dana, a 237 bolesnika primalo je dozu od 300 mg na dan tijekom medijana od 9 dana. Nisu dostupni podaci o sigurnosti primjene > 28 dana. Podaci o sigurnosti primjene u starijih osoba su ograničeni.

Najčešće prijavljena nuspojava (> 25%) koja je nastupila tijekom intravenske faze primjene doze od 300 mg jedanput na dan bio je proljev (32%).

Najčešća nuspojava (> 1%) koja je dovela do prekida primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u dozi od 300 mg jedanput na dan bio je AML (1%).

Sigurnost posakonazol tableta i koncentrata za otopinu za infuziju ocjenjivala se i u kontroliranom ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze. Maksimalno trajanje liječenja invazivne aspergiloze bilo je slično onomu u ispitivanju primjene oralne suspenzije kao spasonosne terapije i dulje od onoga u ispitivanjima profilaktičke primjene tableta ili koncentrata za otopinu za infuziju.

Sigurnost posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju

Sigurnost profilaktičke primjene posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju ocijenjena je u 115 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Imunokompromitirani pedijatrijski bolesnici s potvrđenom ili očekivanom neutropenijom primali su posakonazol u dozi od 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ili 6 mg/kg.

Prijavljene nuspojave u načelu su odgovarale onima koje se očekuju u pedijatrijskoj populaciji onkoloških bolesnika koji primaju terapiju za zloćudnu bolest ili sigurnosnom profilu posakonazola u odraslih.

Najčešće prijavljene nuspojave (> 2%) tijekom liječenja bile su povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (2,6%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (3,5%) i osip (2,6%).

Tablični popis nuspojava

Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet*

Poremećaji krvi i limfnog sustava Često: Manje često: Rijetko:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, infarkt slezene hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
Poremećaji imunološkog sustava Manje često: Rijetko:	alergijske reakcije reakcije preosjetljivosti
Endokrini poremećaji Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
Poremećaji metabolizma i prehrane Često: Manje često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija, hipomagnezijemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji Manje često: Rijetko:	neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, poremećaj spavanja psihotični poremećaj, depresija
Poremećaji živčanog sustava Često: Manje često: Rijetko:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesanica cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
Poremećaji oka Manje često: Rijetko:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida dvoslike, skotomi
Poremećaji uha i labirinta Rijetko:	oštećenje sluha
Srčani poremećaji Manje često: Rijetko:	sindrom produljenog QT-intervalas, odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arrest, zatajenje srca, infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji Često: Manje često: Rijetko:	hipertenzija hipotenzija, tromboflebitis, vaskulitis plućna embolija, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Manje često: Rijetko:	kašalj, epistaksa, štucavica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis

Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: Često: Manje često: Rijetko:	mučnina povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta gastrointestinalno krvarenje, ileus
Poremećaji jetre i žuči Često: Manje često: Rijetko:	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT) hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija jetre zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: Manje često: Rijetko: Nepoznato:	osip, pruritus ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip reakcija fotoosjetljivosti [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki Manje često: Rijetko:	poremećaj menstrualnog ciklusa bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: Manje često: Rijetko:	pireksija (vrućica), astenija, umor edem, bol, zimica, opća slabost, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj treme, bol na mjestu infuzije, flebitis na mjestu infuzije, tromboza na mjestu infuzije, upala sluznica edem jezika, edem lica
Pretrage Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučano otpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučano otpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

[§] Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem posakonazol koncentratom za otopinu za infuziju.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02A C04.

Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 α -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF, engl. *Epidemiological Cut-off*) za vrste roda *Aspergillus*
ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom, određene su metodologijom koju propisuje Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

EUCAST ECOFF vrijednosti za vrste roda *Aspergillus*:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za posakonazol određene od strane EUCAST-a [osjetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Candida*.

Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju s ciljem povezivanja podataka

Ispitivanje 5520 bilo je nekomparativno, multicentrično ispitivanje provedeno kako bi se procijenila farmakokinetička svojstva, sigurnost i podnošljivost posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju.

U Ispitivanje 5520 bilo je uključeno ukupno 279 ispitanika, uključujući 268 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju. Kohorta 0 dizajnirana je kako bi se ocijenila podnošljivost jednokratne doze posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju primijenjene kroz centralnu liniju.

Populacija ispitanika u Kohortama 1 i 2 obuhvaćala je ispitanike s AML-om ili MDS-om koji su nedavno primili kemoterapiju i koji su razvili ili se očekivalo da će razviti značajnu neutropeniju. U Kohortama 1 i 2 ocjenjivale su se dvije skupine koje su primale različite doze: 200 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 200 mg jedanput na dan (Kohorta 1), odnosno 300 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 300 mg jedanput na dan (Kohorta 2).

Populacija ispitanika u Kohorti 3 obuhvaćala je: 1) bolesnike s AML-om ili MDS-om koji su nedavno primili kemoterapiju i koji su razvili ili se očekivalo da će razviti značajnu neutropeniju, ili 2) bolesnike koji su podvrgnuti HSCT-u i koji su primali imunosupresivnu terapiju za prevenciju ili liječenje GVHD-a. Ovi tipovi bolesnika prethodno su ispitivani u ključnim kontroliranim ispitivanjima posakonazol oralne suspenzije. Na temelju farmakokinetičkih rezultata i rezultata koji se tiču sigurnosti primjene u Kohortama 1 i 2, svi su ispitanici u Kohorti 3 primali dozu od 300 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 300 mg jedanput na dan.

Srednja vrijednosti dobi ukupne populacije bolesnika iznosila je 51 godinu (raspon = 18-82 godine), 95% ispitanika bili su bijelci, većinsko etničko podrijetlo nije bilo hispansko ili latinoameričko (92%), a 55% ispitanika bili su muškarci. U ispitivanju je liječeno 155 (65%) ispitanika s AML-om ili MDS-om te 82 (35%) bolesnika s HSCT-om kao osnovnom bolešću pri uključivanju u ispitivanje. Serijski uzorci za procjenu farmakokinetike prikupljeni su 1. dana i u stanju dinamičke ravnoteže 14. dana za sve ispitanike u Kohortama 1 i 2 te 10. dana za podskupinu ispitanika u Kohorti 3. Ova

serijska farmakokinetička analiza pokazala je da je 94% ispitanika liječenih dozom od 300 mg jedanput na dan postiglo prosječnu koncentraciju (C_{av}) u stanju dinamičke ravnoteže između 500 i 2500 ng/ml [C_{av} je bila prosječna koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže, izračunata kao AUC/interval doziranja (24 sata)]. Ova je izloženost odabrana na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih razmatranja posakonazol oralne suspenzije. Ispitanici koji su primali 300 mg jedanput na dan postigli su srednju vrijednost C_{av} u stanju dinamičke ravnoteže od 1500 ng/ml.

Sažetak ispitivanja posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta za liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u liječenju bolesnika s invazivnom aspergilozom ocjenjivale su se u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 69), koje je obuhvatilo 575 bolesnika s dokazanim, vjerojatnim ili mogućim invazivnim gljivičnim infekcijama prema EORTC/MSG kriterijima.

Bolesnici su primali posakonazol (n=288) koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana). Bolesnici liječeni usporednim lijekom primali su vorikonazol (n=287), koji se primjenjivao intravenski u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 4 mg/kg dvaput na dan, ili peroralno u dozi od 300 mg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 200 mg dvaput na dan. Medijan trajanja liječenja iznosio je 67 dana (posakonazol) odnosno 64 dana (vorikonazol).

U populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) (svi ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka), 288 bolesnika primalo je posakonazol, a njih 287 vorikonazol. Populacija koja čini potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) podskup je svih ispitanika unutar ITT populacije koji su prema neovisnoj ocjeni klasificirani kao bolesnici s dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom: 163 ispitanika za posakonazol i 171 ispitanik za vorikonazol. Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i opći klinički odgovor u tim dvjema populacijama prikazani su u Tablicama 3 i 4.

Tablica 3. Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka 42. dana i 84. dana u ITT i FAS populaciji

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Smrtnost u ITT populaciji 42. dana	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Smrtnost u ITT populaciji 84. dana	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Smrtnost u FAS populaciji 42. dana	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Smrtnost u FAS populaciji 84. dana	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.

Tablica 4. Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: opći klinički odgovor u 6. tjednu i 12. tjednu u FAS populaciji

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95% CI)
	N	Uspjeh (%)	N	Uspjeh (%)	
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 6. tjednu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 12. tjednu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

* Uspješan opći klinički odgovor definirao se kao preživljenje uz djelomičan ili potpun odgovor
Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.

Sažetak ispitivanja želučanootpornog praška i otopala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju s ciljem povezivanja podataka

Farmakokinetika i sigurnost posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju te želučanootpornog praška i otopala za oralnu suspenziju ocjenjivale su se u 115 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do manje od 18 godina u nerandomiziranom, multicentričnom, otvorenom, sekvencijskom ispitivanju s postupnim povećavanjem doze (ispitivanje 097). Imunokompromitirani pedijatrijski ispitanici s potvrđenom ili očekivanom neutropenijom primali su posakonazol u dozi od 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ili 6 mg/kg na dan (dvaput na dan prvog dana). Svih 115 ispitanika na početku je primalo posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju tijekom najmanje 7 dana, a zatim su 63 ispitanika prešla na želučanootporni prašak i otopalo za oralnu suspenziju. Srednja vrijednost ukupnog trajanja liječenja (uključujući liječenje posakonazol koncentratom za otopinu za infuziju i liječenje želučanootpornim praškom i otopalom za oralnu suspenziju) u svih liječenih ispitanika iznosila je 20,6 dana (vidjeti dio 5.2).

Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

Invazivna aspergiloza

U nekomparativnom ispitivanju procjenjivala se posakonazol oralna suspenzija od 800 mg na dan podijeljena u doze kao terapija spašavanja u liječenju invazivne aspergiloze u bolesnika s bolešću otpornom na amfotericin B (uključujući liposomalne formulacije) ili itrakonazol ili u bolesnika koji nisu podnosili te lijekove. Klinički ishodi usporedili su se s onima u vanjskoj kontrolnoj skupini oblikovanoj na temelju retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. U vanjsku kontrolnu skupinu bilo je uključeno 86 bolesnika liječenih dostupnom terapijom (kao gore) većinom u isto vrijeme i na istim mjestima kao i bolesnici liječeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se otpornom na prethodnu terapiju kako u skupini koja je primala posakonazol (88%), tako i u vanjskoj kontrolnoj skupini (79%).

Kako je prikazano u Tablici 5, uspješan terapijski odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje bolesti) na kraju liječenja opažen je u 42% bolesnika liječenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanika u vanjskoj kontrolnoj skupini. Međutim, budući da ovo nije bilo prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje, svaku se usporedbu s vanjskom kontrolnom skupinom mora razmotriti uz oprez.

Tablica 5. Ukupna djelotvornost posakonazol oralne suspenzije na završetku liječenja invazivne aspergiloze u usporedbi s vanjskom kontrolnom skupinom

	Posakonazol oralna suspenzija	Vanjska kontrolna skupina
Ukupan odgovor na liječenje	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Uspjeh prema vrstama uzročnika		
Sve mikološki potvrđene vrste roda <i>Aspergillus</i> ³	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Vrste roda Fusarium

Jedanaest od 24 bolesnika koji su imali dokazanu ili vjerojatnu fuzariozu uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 124 dana, a najdulje 212 dana. Od 18 bolesnika koji nisu podnosili amfotericin B ili itrakonazol ili su imali infekcije otporne na te lijekove, sedam ih je odgovorilo na liječenje.

³ Obuhvaća ostale rjeđe vrste ili nepoznate vrste

Kromblastomikoza/micetom

Devet od 11 bolesnika uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 268 dana, a najdulje 377 dana. Pet od tih bolesnika imalo je kromblastomikozu prouzročenu uzročnikom *Fonsecaea pedrosoi*, a četiri su imala micetom, uglavnom prouzročen vrstama roda *Madurella*.

Kokcidiodomikoza

Jedanaest od 16 bolesnika uspješno je liječeno (potpuno ili djelomično povlačenje početnih znakova i simptoma na kraju liječenja) posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 296 dana, a najdulje 460 dana.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) (Ispitivanja 316 i 1899)

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja profilaktičke primjene provedena su u bolesnika s visokim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Ispitivanje 316 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje primjene posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol kapsula (400 mg jedanput na dan) u primatelja alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica koji su imali reakciju presatka protiv primatelja (GVHD). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 16 tjedana nakon randomizacije, prema ocjeni neovisnog vijeća vanjskih stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini bolesnik. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom perioda liječenja (od prve do zadnje doze ispitivanog lijeka + 7 dana). Većina uključenih bolesnika (377/600, [63%]) je na početku ispitivanja imala akutni GVHD stupnja 2 ili 3 ili kronični opsežni GVHD (195/600, [32,5%]). Liječenje posakonazolom trajalo je prosječno 80 dana, a flukonazolom prosječno 77 dana.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol suspenzije (400 mg jedanput na dan) ili itrakonazol oralne otopine (200 mg dvaput na dan) u neutropeničnih bolesnika koji su primali citotoksičnu kemoterapiju za liječenje akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma. Ocjenitelji podataka iz ovog ispitivanja nisu znali kojem je bolesniku dodijeljena koja terapija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom trajanja liječenja, prema ocjeni vijeća neovisnih vanjskih stručnjaka. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (435/602, [72%]). Prosječno trajanje liječenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itrakonazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primjene, najčešća probojna infekcija koja se pojavila bila je aspergiloza. Vidjeti Tablice 6 i 7 za rezultate iz oba ispitivanja. U bolesnika koji su profilaktički primali posakonazol bilo je manje probojnih infekcija uzročnikom *Aspergillus* nego u bolesnika u kontrolnim skupinama.

Tablica 6. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a	p-vrijednost
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom IGI			
U razdoblju liječenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
U definiranom vremenskom razdoblju^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

Tablica 7. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom aspergilozom		
U razdoblju liječenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
U definiranom vremenskom razdoblju^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

U Ispitivanju 1899 opaženo je značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16%) naspram FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, vjerojatnost preživljenja do 100. dana nakon randomizacije bila je značajno veća u bolesnika koji su primali posakonazol; taj se koristan utjecaj na preživljenje pokazao kada je analiza obuhvatila sve uzroke smrti ($p=0,0354$) kao i smrti povezane s invazivnim gljivičnim infekcijama ($p=0,0209$).

U Ispitivanju 316 utvrđen je sličan ukupni mortalitet (POS, 25%; FLU, 28%); međutim, udio smrti povezanih s IGI bio je značajno niži u skupini koja je uzimala POS (4/301) nego u skupini koja je primala FLU (12/299; $p=0,0413$).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo s primjenom posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno.

U ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze tri bolesnika u dobi od 14-17 godina primala su posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju i tablete u dozi od 300 mg na dan (dvaput na dan prvog dana, a zatim jedanput na dan).

Sigurnost i djelotvornost posakonazola (Noxafil želočanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju, Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju) ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u

dobi od 2 do manje od 18 godina. Primjenu posakonazola u tim dobnim skupinama podupiru dokazi iz odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja posakonazola u odraslih te farmakokinetički i sigurnosni podaci iz pedijatrijskih ispitivanja (vidjeti dio 5.2). U pedijatrijskim ispitivanjima nije utvrđen nijedan novi sigurnosni signal povezan s primjenom posakonazola u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Noxafil u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene prosječnog QTc-intervalu (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Opažena je korelacija između ukupne izloženosti lijeku podijeljene s najmanjom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i kliničkog ishoda. Kritični omjer za ispitanike s infekcijama čiji je uzročnik *Aspergillus* bio je ~200. Osobito je važno pokušati osigurati postizanje maksimalnih razina u plazmi bolesnika zaraženih gljivicom *Aspergillus* (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 o preporučenim režimima doziranja).

Distribucija

Nakon primjene 300 mg posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju tijekom 90 minuta, srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi na kraju infuzije iznosila je 3280 ng/ml (74% CV). Farmakokinetika posakonazola nakon primjene jedne i višekratnih doza proporcionalna je dozi unutar raspona terapijskih doza (200 - 300 mg). Volumen distribucije posakonazola iznosi 261 l, što upućuje na raspodjelu izvan krvnih žila.

Posakonazol se visokom postotku veže za proteine (> 98%), uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze posakonazol oralne suspenzije.

Eliminacija

Nakon primjene 300 mg posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju, posakonazol se sporo eliminira, uz srednji poluvijek ($t_{1/2}$) od 27 sati i srednju vrijednost prividnog klirensa od 7,3 l/h. Nakon primjene ^{14}C -posakonazola u obliku oralne suspenzije, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom (<0,2% radioaktivno označene doze je izvorni spoj). Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se do 6. dana uz primjenu doze od 300 mg (jedanput na dan, nakon udarne doze primijenjene dvaput na dan 1. dana).

Koncentracije posakonazola u plazmi nakon intravenske primjene jednokratne doze posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju bile su povećane u rasponu većem od 50 do 200 mg kao što bi trebale biti povećane s obzirom na dozu; usporedbe radi, povećanja ovisna o dozi bila su zamijećena u rasponu od 200 do 300 mg.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela kojim se ocjenjivala farmakokinetika posakonazola predviđene su koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika koji su primali posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (nakon primjene dvaput na dan prvog dana) za liječenje invazivne aspergiloze i profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija.

Tablica 8. Predviđeni medijan (10. percentil, 90. percentil) plazmatskih koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže za populacije bolesnika nakon primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju ili tableta u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana)

Režim	Populacija	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tableta (natašte)	Profilaksa	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Liječenje invazivne aspergiloze	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrat za otopinu za infuziju	Profilaksa	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Liječenje invazivne aspergiloze	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Populacijska farmakokinetička analiza posakonazola u bolesnika pokazuje da rasa, spol, oštećenje funkcije bubrega i status bolesti (profilaksa ili liječenje) nemaju klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku posakonazola.

Djeca (< 18 godina)

Iskustvo s primjenom posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno (n=3) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon primjene više doza posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju u pedijatrijskih bolesnika s neutropenijom u dobi od 2 do manje od 18 godina prikazane su u Tablici 9. Bolesnici su bili uključeni u 2 dobne skupine i primali su posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju i posakonazol želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju u dozama od 6 mg/kg (najviše 300 mg) jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana) (vidjeti dio 5.1).

Tablica 9. Sažeti pregled geometrijskih srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže (postotni geometrijski CV) nakon višekratne primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju u dozi od 6 mg/kg u pedijatrijskih bolesnika s potvrđenom ili očekivanom neutropenijom

Dobna skupina	Oblik	N	AUC _{0-24 h} (ng·h/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (h)	CL/F‡ (l/h)
2 do < 7 godina	i.v.	17	31 100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57- 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17- 7,92)	4,60 (35,2)
7 do 17 godina	i.v.	24	44 200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33- 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00- 4,00)	8,39 (190,3)

i.v. = posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju; PFS = posakonazol želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju; AUC_{0-24 h} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od nulte vremenske točke do 24 h; C_{max} = maksimalna opažena koncentracija; C_{min} = minimalna opažena plazmatska koncentracija; T_{max} = vrijeme do maksimalne opažene koncentracije;
CL / F = prividni ukupni klirens iz tijela
* C_{av} = prosječne koncentracije kroz vrijeme (tj. AUC_{0-24 h}/24 h)
† Medijan (minimum-maksimum)
‡ Klirens (CL za i.v. i CL/F za PFS)

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela koji se koristio za ocjenu farmakokinetike posakonazola i predviđanje izloženosti u pedijatrijskih bolesnika utvrđeno je da se primjenom preporučene doze posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju postiže ciljna izloženost, koju karakterizira prosječna koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže (C_{av}) od približno 1200 ng/ml, uz C_{av} ≥ 500 ng/ml u približno 90% bolesnika. Simulacije utemeljene na populacijskom farmakokinetičkom modelu predviđaju da će nakon primjene posakonazol želučanootpornih tableta u dozi za odrasle bolesnike (300 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 300 mg jedanput na dan počevši od 2. dana) 90% pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg imati C_{av} ≥ 500 ng/ml.

Populacijska farmakokinetička analiza posakonazola u pedijatrijskih bolesnika pokazuje da dob, spol, oštećenje funkcije bubrega i etničko podrijetlo nemaju klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku posakonazola.

Spol

Farmakokinetika koncentrata za otopinu za infuziju u žena usporediva je s onom u muškaraca.

Starije osobe

Nisu primijećene opće razlike u sigurnosti između bolesnika starije dobi i mlađih bolesnika.

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s dobi. C_{av} posakonazola u načelu je usporediv kod mlađih i starijih bolesnika (≥ 65 godina); međutim, C_{av} je 11% viši u vrlo starih bolesnika (≥ 80 godina). Stoga se preporučuje pomno nadzirati vrlo stare bolesnike (≥ 80 godina) zbog mogućih štetnih događaja.

Farmakokinetika posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u mlađih ispitanika usporediva je s onom u starijih (≥ 65 godina).

Dobno uvjetovane razlike u farmakokinetici ne smatraju se klinički značajnima; stoga, nije potrebno prilagođavati dozu.

Rasa

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju u različitim rasama.

Zabilježen je lagani pad (16%) AUC-a i $C_{\max}$ posakonazol oralne suspenzije u ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bijele rase. Ipak, sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u ispitanika crne i bijele rase.

Tjelesna težina

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine > 120 kg C_{av} je snižen za 25%, a u bolesnika tjelesne težine < 50 kg C_{av} je povišen za 19%.

Stoga se predlaže poman nadzor bolesnika tjelesne težine veće od 120 kg zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jednokratne doze posakonazol oralne suspenzije, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($n=18$, $Cl_{\text{cr}} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) nije utjecalo na farmakokinetiku posakonazola, pa nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=6$, $Cl_{\text{cr}} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC posakonazola jako je varirao [$>96\%$ CV (koeficijent varijabilnosti)] u usporedbi s drugim kategorijama bubrežne funkcije [$<40\%$ CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminira putem bubrega u značajnoj mjeri, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Zbog varijabilne izloženosti, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije moraju se pomno nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 4.2).

Slične preporuke vrijede i za posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju, no nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol koncentratom za otopinu za infuziju.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 400 mg posakonazol oralne suspenzije u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (6 po grupi), prosječan AUC bio je 1,3 do 1,6 puta veći u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. Nisu određene koncentracije nevezanog lijeka te se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od opaženog porasta ukupnog AUC-a od 60%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je u odgovarajućim skupinama produljeno s približno 27 sati na ~ 43 sata. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre, ali se savjetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

Slične preporuke vrijede i za posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju, no nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol koncentratom za otopinu za infuziju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek ≥ 3 mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sustavnoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sustavnoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje funkcionalnih promjena u ljudi.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri maksimalnim koncentracijama u plazmi koje su bile 8,9 puta veće od koncentracija koje se postižu terapijskim dozama u ljudi uz primjenu intravenske infuzije od 300 mg. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sustavnoj izloženosti 2,2 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri sustavnoj izloženosti 2,2 puta odnosno 8,9 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

U jednomjesečnom ispitivanju primjene ponovljenih doza u majmuna primijećena je incidencija tromba/embolusa u plućima koja nije bila povezana s dozom. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu prosječnu veličinu okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U pretkliničkom ispitivanju uz intravensku primjenu posakonazola u vrlo mladih pasa (kojima je lijek primjenjivan od 2. do 8. tjedna starosti) primijećen je porast incidencije povećanja moždane klijetke u tretiranih životinja u usporedbi s kontrolnim životinjama. Uslijedilo je razdoblje od 5 mjeseci bez terapije, nakon kojega nisu zabilježene razlike u incidenciji povećanja moždane klijetke između kontrolnih i tretiranih životinja. U pasa s tim nalazom nisu zabilježene neurološke ili razvojne anomalije kao ni poremećaji ponašanja, a slični nalazi u mozgu nisu primijećeni ni kod peroralne primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 4 dana do 9 mjeseci) ni kod intravenske primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 10 tjedana do 23 tjedna). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev sulfobutileter β -ciklodekstrin (SBECD)
dinatrijev edetat
kloridna kiselina [za podešavanje pH]
natrijev hidroksid [za podešavanje pH]
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Noxafil se ne smije razrjeđivati s:

Ringerovom otopinom s laktatom
5% glukozom s Ringerovom otopinom s laktatom
4,2% natrijevim bikarbonatom

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

S mikrobiološkog stanovišta, nakon miješanja lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopina se može čuvati najdulje 24 sata u hladnjaku na temperaturi 2°C-8°C. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip I) zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem koja sadrži 16,7 ml otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju

- Pustite da se rashlađena bočica lijeka Noxafil ugrije na sobnu temperaturu.
- U aseptičkim uvjetima prenesite 16,7 ml posakonazola u vrećicu (ili bocu) za intravensku infuziju koja sadrži otapalo kompatibilnog sastava (vidjeti niže popis otapala) u volumenu od 150 ml do 283 ml, ovisno o konačnoj koncentraciji koja se želi postići (ne niža od 1 mg/ml i ne viša od 2 mg/ml).
- Primijenite sporom intravenskom infuzijom tijekom približno 90 minuta kroz centralnu vensku liniju, uključujući centralni venski kateter ili periferno postavljen centralni kateter. Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primijeniti kao bolus.
- Ako nije dostupan centralni venski kateter, jednokratna infuzija može se primijeniti kroz periferni venski kateter koristeći volumen koji je potreban kako bi se postigla otopina od približno 2 mg/ml. Kada se primjenjuje kroz periferni venski kateter, infuziju treba davati tijekom približno 30 minuta.
Napomena: U kliničkim ispitivanjima, višekratne infuzije primijenjene kroz istu perifernu venu dovele su do reakcija na mjestu infuzije (vidjeti dio 4.8).
- Noxafil je namijenjen za jednokratnu uporabu.

Sljedeći se lijekovi mogu primijeniti istodobno s Noxafil koncentratom za otopinu za infuziju kroz istu intravensku liniju (ili kanilu):

amikacinsulfat
kaspofungin
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminklorid
famotidin
filgrastim
gentamicinsulfat
hidromorfonklorid
levofloksacin
lorazepam

meropenem
mikafungin
morfinsulfat
norepinefrin bitartrat
kalijev klorid
vankomicinklorid

Niti jedan lijek koji nije naveden u gornjoj tablici ne smije se primjenjivati istodobno s lijekom Noxafil kroz istu intravensku liniju (ili kanilu).

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene pregledati kako bi se uočile eventualne čestice. Otopina lijeka Noxafil može biti bezbojna do blijedo žute boje. Varijacije boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim medicinskim proizvodima osim onih navedenih u nastavku:

5%-tnom vodenom otopinom glukoze
0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida
0,45%-tnom otopinom natrijeva klorida
otopinom s 5% glukoze i 0,45% natrijeva klorida
otopinom s 5% glukoze, 9% natrijeva klorida
otopinom s 5% glukoze i 20 mEq kalijeva klorida

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/004 1 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 300 mg posakonazola. Nakon rekonstitucije koncentracija želučanootporne oralne suspenzije iznosi približno 30 mg po ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,28 mg/ml metilparahidroksibenzoata (E218) i

0,04 mg/ml propilparahidroksibenzoata.

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola (E420) po ml.

Ovaj lijek sadrži 7 mg propilenglikola (E1520) po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju.

Bjelkasti do žuti prašak.

Otapalo je mutna, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju indiciran je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose itrakonazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itrakonazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove.

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza djelotvornih antimikotika.

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju indiciran je za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine:

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Za primjenu u primarnom liječenju invazivne aspergiloze vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju i želučanootporne tablete.

Za primjenu kod kandidijaze usta i ždrijela vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Noxafil oralnu suspenziju.

4.2 Doziranje i način primjene

Međusobna nezamjenjivost Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju i Noxafil oralne suspenzije

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju indiciran je samo za pedijatrijsku populaciju (< 18 godina). Za odrasle bolesnike u dobi od ≥ 18 godina dostupna je druga formulacija (Noxafil oralna suspenzija).

Želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju ne smije se međusobno zamjenjivati s oralnom suspenzijom zbog razlika u doziranju pojedine formulacije. Stoga se treba pridržavati specifičnih preporuka za doziranje svake od formulacija.

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

Doziranje

Noxafil je također dostupan u obliku oralne suspenzije od 40 mg/ml, želučanootpornih tableta od 100 mg i koncentrata za otopinu za infuziju od 300 mg.

Doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 godine do manje od 18 godina prikazano je u Tablici 1.

Maksimalan volumen doze koji se može primijeniti doznom štrcaljkom volumena 10 ml uz uporabu jedne vrećice Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju dostupnog na tržištu iznosi 8 ml, što odgovara maksimalnoj dozi od 240 mg (tj. preporučenoj dozi za bolesnike tjelesne težine 40 kg). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine > 40 kg preporučuje se primjena posakonazol tableta ako ih bolesnik može progutati cijele. Za dodatne informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tablete.

Tablica 1. Preporučene doze u pedijatrijskih bolesnika (od 2 godine do manje od 18 godina) tjelesne težine od 10 do 40 kg

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

Prvoga se dana preporučena doza primjenjuje dvaput.

Nakon prvog dana preporučena se doza primjenjuje jedanput na dan.

Trajanje liječenja

Za bolesnike s refraktornim invazivnim gljivičnim infekcijama ili bolesnike s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.

U bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija lijekom Noxafil treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm³.

Trajanje liječenja temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se ne preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci o utjecaju oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u djece mlađe od 2 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih kliničkih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Dozu treba primijeniti peroralno unutar 30 minuta od pripreme.

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju mora se primijeniti priloženim štrcaljkama s urezanim vrhom.

Za više informacija o pripremi i primjeni želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju vidjeti dio 6.6 i Upute za uporabu.

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju može se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimizida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. blagi do umjeren porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga jetrene funkcije bili su u pravilu reverzibilni po prekidu terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nadzor jetrene funkcije

Pretrage jetrene funkcije treba procijeniti na početku i tijekom liječenja posakonazolom. Bolesnike u kojih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Kontrola tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito pretrage jetrene funkcije i bilirubin). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. Sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) i efavirenz

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Izloženost u plazmi

Koncentracije posakonazola u plazmi nakon primjene posakonazol tableta općenito su više nego pri primjeni posakonazol oralne suspenzije. Nakon primjene posakonazol tableta u nekih bolesnika mogu se tijekom vremena povećati koncentracije posakonazola u plazmi (vidjeti dio 5.2).

Gastrointestinalna disfunkcija

Ograničeni su farmakokinetički podaci u bolesnika s teškom gastrointestinalnom disfunkcijom (npr. jakim proljevom). Bolesnike koji imaju jaki proljev ili povraćaju treba pozorno nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Reakcija fotoosjetljivosti

Posakonazol može povećati rizik od reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu bez odgovarajuće zaštite, kao što su zaštita odgovarajućom odjećom i krema za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola (E420) po ml.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primati ovaj lijek.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 7 mg propilenglikola (E1520) po ml.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina, kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

Flukloksacilin

Flukloksacilin (induktor CYP450) može sniziti koncentracije posakonazola u plazmi. Istodobnu primjenu posakonazola i flukloksacilina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio $C_{\max}$ posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirena treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pozorno nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je C_{max} posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonaviro.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio C_{max} posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Antagonisti H_2 -receptora i inhibitori protonske pumpe

Nisu opaženi klinički važni učinci kad su se posakonazol tablete istodobno primjenjivale s antacidima, antagonistima H_2 -receptora i inhibitorima protonske pumpe. Nije potrebna prilagodba doze posakonazol tableta kad se posakonazol tablete primjenjuju istodobno s antacidima, antagonistima H_2 -receptora i inhibitorima protonske pumpe.

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija sa zdravim dobrovoljcima, u kojih je izloženost posakonazolu bila veća nego u bolesnika koji su primili jednaku dozu lijeka. Moguće je da je učinak posakonazola na supstrate CYP3A4 u bolesnika nešto manji od učinka opaženog u zdravim dobrovoljacima, a očekuju se i razlike između pojedinih bolesnika zbog različitog stupnja izloženosti posakonazolu. Učinak istodobne primjene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promjenjiv i u istog bolesnika.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

Vinka alkaloidi

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do

neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga, sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

Rifabutin

Posakonazol je povećao $C_{\max}$ rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pažljivo nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

Sirolimus

Primjenom višestrukih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dva puta na dan tijekom 16 dana) u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se očekuje da će biti promjenjiv uslijed razlika u izloženosti posakonazolu. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Treba naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pažljivo pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

Ciklosporin

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Takrolimus

Posakonazol je povećao $C_{\max}$ takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori HIV proteaze

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povišiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ atazanavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirirom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika $C_{\max}$ atazanavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirirom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje

bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je bioraspoloživost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca višestruka primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su C_{max} peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produljila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama s približno 3-4 sata na 8-10 sati.

Zbog rizika od produljenja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

Digoksin

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

Sulfonilureje

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom, koji je snažan inhibitor CYP3A4, može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu, što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

Venetoklaks

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti C_{max} venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što je 3,4 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,6 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene uglavnom potječu iz ispitivanja s oralnom suspenzijom.

Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u > 2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

Sigurnost posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju

Sigurnost profilaktičke primjene posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju ocijenjena je u 115 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (2,6%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (3,5%) i osip (2,6%).

Tablični popis nuspojava

Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet*

Poremećaji krvi i limfnog sustava Često: Manje često: Rijetko:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, infarkt slezene hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
Poremećaji imunološkog sustava Manje često: Rijetko:	alergijske reakcije reakcije preosjetljivosti
Endokrini poremećaji Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
Poremećaji metabolizma i prehrane Često: Manje često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija, hipomagnezijemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji Manje često: Rijetko:	neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, poremećaj spavanja psihotični poremećaj, depresija
Poremećaji živčanog sustava Često: Manje često: Rijetko:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesanica cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
Poremećaji oka Manje često: Rijetko:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida dvoslike, skotomi
Poremećaji uha i labirinta Rijetko:	oštećenje sluha
Srčani poremećaji Manje često: Rijetko:	sindrom produljenog QT-intervalas, odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arrest, zatajenje srca, infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji Često: Manje često: Rijetko:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis plućna embolija, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Manje često: Rijetko:	kašalj, epistaksa, štucavica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis

Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: Često: Manje često: Rijetko:	mučnina povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta gastrointestinalno krvarenje, ileus
Poremećaji jetre i žuči Često: Manje često: Rijetko:	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT) hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija jetre zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: Manje često: Rijetko: Nepoznato:	osip, pruritus ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip reakcija fotoosjetljivosti [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: Rijetko:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki Manje često: Rijetko:	poremećaj menstrualnog ciklusa bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: Manje često: Rijetko:	pireksija (vrućica), astenija, umor edem, bol, zimica, opća slabost, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj treme, upala sluznica edem jezika, edem lica
Pretrage Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučanootpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

[§] Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet posakonazol oralne suspenzije prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem posakonazol želučano otpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC04.

Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 α -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF, engl. *Epidemiological Cut-off*) za vrste roda *Aspergillus*
ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST ECOFF vrijednosti:

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

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za vrstu roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za posakonazol određene od strane EUCAST-a [osjetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Candida*.

Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju te koncentrata za otopinu za infuziju s ciljem povezivanja podataka

Farmakokinetika i sigurnost posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju te želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju ocjenjivale su se u 115 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do manje od 18 godina u nerandomiziranom, multicentričnom, otvorenom, sekvencijskom ispitivanju s postupnim povećavanjem doze (ispitivanje 097). Imunokompromitirani pedijatrijski ispitanici s potvrđenom ili očekivanom neutropenijom primali su posakonazol u dozi od 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ili 6,0 mg/kg na dan (dvaput na dan prvog dana). Svih 115 ispitanika na početku je primalo posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju tijekom najmanje 7 dana, a zatim su 63 ispitanika prešla na želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju. Srednja vrijednost ukupnog trajanja liječenja (uključujući liječenje posakonazol koncentratom za otopinu za infuziju i liječenje želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju) u svih liječenih ispitanika iznosila je 20,6 dana (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost posakonazola ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Primjenu posakonazola u tim dobnim skupinama podupiru dokazi iz odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja posakonazola u odraslih, farmakokinetički i sigurnosni podaci iz pedijatrijskih ispitivanja te podaci dobiveni populacijskim farmakokinetičkim modelima (vidjeti dio 5.2). U pedijatrijskim ispitivanjima nije utvrđen nijedan novi sigurnosni signal povezan s primjenom posakonazola u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Noxafil u bolesnika mlađih od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene prosječnog QTc-intervala (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju iznosi približno 83%. Primjena posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju nakon obroka s visokim udjelom masti u odraslih nije imala značajnog učinka na AUC, a dovela je do umjerenog (23% do 41%) smanjenja C_{max} . Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela nije utvrđen značajan učinak obroka na bioraspoloživost posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Stoga se želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju može primjenjivati neovisno o hrani.

S obzirom na sličnost sa želučanootpornim tabletama, ne očekuje se da bi istodobna primjena posakonazol želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju s lijekovima koji utječu na želučani pH ili želučani motilitet u značajnoj mjeri utjecala na farmakokinetičku izloženost posakonazolu.

Provedeno je ispitivanje otapanja *in vitro* kako bi se procijenio utjecaj alkohola (5, 10, 20 i 40%) na otapanje Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju. Utvrđeno je da se *in vitro* posakonazol iz Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju oslobađa brže u prisutnosti alkohola, što može utjecati na njegove karakteristike odgođenog oslobađanja.

Distribucija

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u pedijatrijskih ispitanika liječenih intravenskom formulacijom posakonazola ili posakonazol želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju, centralni volumen distribucije posakonazola iznosi 112 l (relativna standardna pogreška od 5,2%). Posakonazol se u visokom postotku veže za proteine (> 98%), uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita i nije vjerojatno da bi inhibitori enzima CYP450 promijenili njegovu koncentraciju. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze.

Eliminacija

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u pedijatrijskih ispitanika liječenih intravenskom formulacijom posakonazola ili posakonazol želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju, posakonazol se eliminira sporo, uz srednju vrijednost klirensa od 4,7 l/h (relativna standardna pogreška od 3,9%), što odgovara poluvijeku ($t_{1/2}$) od 24 sata. Nakon primjene ^{14}C -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom (< 0,2% radioaktivno označene doze je izvorni spoj). U pedijatrijskih ispitanika koji primaju posakonazol želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju plazmatske koncentracije koje odgovaraju stanju dinamičke ravnoteže postižu se do 7. dana liječenja kod primjene jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Djeca (< 18 godina)

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela koji se koristio za ocjenu farmakokinetike posakonazola i predviđanje izloženosti u pedijatrijskih bolesnika utvrđeno je da se primjenom preporučene doze posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju postiže ciljna izloženost, koju karakterizira prosječna koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže (C_{av}) od približno 1200 ng/ml, uz C_{av} od ≥ 500 ng/ml u približno 90% bolesnika. Simulacije utemeljene na populacijskom farmakokinetičkom modelu predviđaju da će

nakon primjene posakonazol želučano otpornih tableta u dozi za odrasle bolesnike (300 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 300 mg jedanput na dan počevši od 2. dana) 90% pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg imati $C_{av} \geq 500$ ng/ml.

Populacijska farmakokinetička analiza posakonazola u pedijatrijskih bolesnika pokazuje da dob, spol, oštećenje funkcije bubrega i etničko podrijetlo nemaju klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku posakonazola.

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u slučaju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek ≥ 3 mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sustavnoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sistemnoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje funkcionalnih promjena u ljudi.

U pretkliničkom ispitivanju uz intravensku primjenu posakonazola u vrlo mladih pasa (kojima je lijek primjenjivan od 2. do 8. tjedna starosti) primijećen je porast incidencije povećanja moždane klijetke u tretiranih životinja u usporedbi s kontrolnim životinjama. Uslijedilo je razdoblje od 5 mjeseci bez terapije, nakon kojega nisu zabilježene razlike u incidenciji povećanja moždane klijetke između kontrolnih i tretiranih životinja. U pasa s tim nalazom nisu zabilježene neurološke ili razvojne anomalije kao ni poremećaji ponašanja, a slični nalazi u mozgu nisu primijećeni ni kod peroralne primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 4 dana do 9 mjeseci) ni kod intravenske primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 10 tjedana do 23 tjedna). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri maksimalnim koncentracijama u plazmi koje su bile 8,5 puta veće od koncentracije koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sistemnoj izloženosti 2,1 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri sistemnoj izloženosti 2,1 puta odnosno 8,5 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu prosječnu veličinu okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

hipromeloza acetat sukcinat

Otapalo

voda, pročišćena

glicerol (E422)

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

citratna kiselina, bezvodna (E330)

ksantanska guma (E415)

natrijev citrat (E331)

saharinnatrij (E954)

celuloza, mikrokristalična

karmeloza natrij

karagenan kalcijev sulfat trinatrijev fosfat (E407)

otopina sorbitola (E420)

kalijev sorbat (E202)

aroma *berry citrus sweet*, koja sadrži propilenglikol (E1520), vodu, prirodne i umjetne arome

emulzija protiv pjenjenja, koja sadrži polietilenglikol (E1521), oktametilciklotetrasiloksan,

dekametilciklopentasiloksan i poli(oksi-1,2-etanedil), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije: 30 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Noxafil želucanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju dolazi u pakiranju koje sadrži:

Pakiranje 1: Komplet sadrži 8 (PET/Al/LLDPE) vrećica za jednokratnu uporabu sigurnih za djecu, dvije (zelene) štrcaljke s urezanim vrhom volumena 3 ml, dvije (plave) štrcaljke s urezanim vrhom volumena 10 ml, dvije čaše za miješanje, jednu (HDPE) bocu s otapalom volumena 473 ml, zatvorenu polipropilenskim (PP) čepom i toplinski zavarenom zaštitnom folijom, te jedan nastavak za bocu s otapalom.

Pakiranje 2: Kutija sa šest štrcaljki s urezanim vrhom volumena 3 ml (zelene boje) i šest štrcaljki s urezanim vrhom volumena 10 ml (plave boje).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjelovite informacije o pripremi i primjeni želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju mogu se pronaći u knjižici s uputama za uporabu, koja je uključena u pakiranje lijeka. Roditeljima i/ili njegovateljima treba napomenuti da pročitaju tu knjižicu prije pripreme i primjene Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

Jedna vrećica za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg posakonazola, koji se mora suspendirati u 9 ml otapala da bi se dobilo ukupno 10 ml suspenzije čija konačna koncentracija iznosi približno 30 mg po ml.

Napomena: Za pripremu lijeka Noxafil smije se koristiti SAMO otapalo uključeno u pakiranje.

Napomena: Da bi se osigurala primjena točne doze, za pripremu i primjenu lijeka smiju se koristiti SAMO priložene štrcaljke s urezanim vrhom. Dizajn štrcaljki s urezanim vrhom sprječava agregaciju suspenzije tijekom pripreme i primjene.

Za primjenu lijeka Noxafil putem sonde za enteralnu prehranu treba koristiti štrcaljku s urezanim vrhom priloženu u kompletu. Veličinu sonde za enteralnu prehranu treba odabrati sukladno značajkama bolesnika. Upotrijebite odgovarajuću sondu za enteralnu prehranu na temelju materijala od kojeg je načinjena, prema sljedećoj tablici.

<u>Vrsta</u>	<u>Materijal</u>	<u>Promjer sonde</u>
Gastrična sonda	Poliuretan	16 Fr ili veći
	Silikon	14 Fr ili veći
Nazogastrična sonda	PVC*	12 Fr ili veći
	Poliuretan	12 Fr ili veći

*PVC – polivinilklorid

Sondu zatim treba isprati s 10 ml vode kako bi se osiguralo da je Noxafil primijenjen, a sonda očišćena.

Nakon primjene potrebnog volumena preostala suspenzija u čaši za miješanje ne smije se ponovno upotrijebiti i mora se baciti.

Dozu treba primijeniti peroralno unutar 30 minuta nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek, otapalo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 40 mg/ml oralna suspenzija
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i tekuću glukozu, natrijev benzoat (E211), benzilni alkohol, propilenglikol (E1520).
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna boca sa 105 ml oralne suspenzije.
Mjerna žličica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe dobro protresite.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Noxafil oralna suspenzija i tablete NISU međusobno zamjenjive.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Lijek koji preostane četiri tjedna nakon otvaranja boce treba zbrinuti. Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Noxafil oralna suspenzija

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 40 mg/ml oralna suspenzija
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml suspenzije sadrži 40 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i tekuću glukozu, natrijev benzoat (E211), benzilni alkohol, propilenglikol (E1520).
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

105 ml
oralna suspenzija

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe dobro protresite.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti nakon 4 tjedna. Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Noxafil 100 mg želučanootporne tablete
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna želučanootporna tableta sadrži 100 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

24 želučanootporne tablete
96 želučanootpornih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Noxafil oralna suspenzija i tablete NISU međusobno zamjenjive.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

noxafil tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 100 mg želučanootporne tablete
posakonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Noxafil 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg posakonazola.
Jedan ml sadrži 18 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev sulfobutileter β -ciklodekstrin (SBECD), dinatrijev edetat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Jednokratna bočica.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/004 1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Noxafil 300 mg sterilni koncentrat
posakonazol
intravenska primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Vidjeti uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 300 mg posakonazola. Nakon rekonstitucije koncentracija želučanootporne oralne suspenzije iznosi približno 30 mg po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Rekonstituirani lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) i otopinu sorbitola (E 420). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju

Ova kutija sadrži pakiranje (pakiranje 1) sa: 8 vrećica, dvije štrcaljke s urezanim vrhom volumena 3 ml i dvije štrcaljke s urezanim vrhom volumena 10 ml, dvije čaše za miješanje, jednu bocu s otapalom i jedan nastavak za bocu; te pakiranje (pakiranje 2) sa: šest dodatnih štrcaljki s urezanim vrhom volumena 3 ml i šest štrcaljki s urezanim vrhom volumena 10 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju **NIJE** međusobno zamjenjiv s Noxafil oralnom suspenzijom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nakon rekonstitucije: želučanootporna oralna suspenzija mora se upotrijebiti unutar 30 minuta.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

noxafil 300 mg prašak za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA - Pakiranje 1 (od 2) (BEZ PLAVOG OKVIRA)
Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju
posakonazol

Pakiranje 1 (od 2)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 300 mg posakonazola. Nakon rekonstitucije koncentracija želučanootporne oralne suspenzije iznosi približno 30 mg po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Rekonstituirani lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) i otopinu sorbitola (E420). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju

Ovo pakiranje sadrži: 8 vrećica, dvije štrcaljke s urezanim vrhom volumena 3 ml i dvije štrcaljke s urezanim vrhom volumena 10 ml, dvije čaše za miješanje, jednu bocu s otapalom i jedan nastavak za bocu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i knjižicu s uputama za uporabu.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju **NIJE** međusobno zamjenjiv s Noxafil oralnom suspenzijom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nakon rekonstitucije: želučanootporna oralna suspenzija mora se upotrijebiti unutar 30 minuta.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

noxafil 300 mg prašak za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VREĆICE za NOXAFIL 300 mg želučanootporni prašak za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak za oralnu suspenziju
posakonazol
za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i knjižicu s uputama za uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA boce s OTAPALOM za uporabu s Noxafil 300 mg želučanootpornim praškom za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za Noxafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) i otopinu sorbitola (E420). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

473 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dobro protresti prije uporabe.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i knjižicu s uputama za uporabu.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) – Pakiranje 2 (od 2) – DODATNE ŠTRCALJKE za uporabu s Noxafil želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

Samo za uporabu s **Noxafil 300 mg** želučanootpornim praškom i otapalom za oralnu suspenziju

Pakiranje 2 (od 2)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Ovo pakiranje sadrži šest pojedinačno zapakiranih dozirnih štrcaljki za usta s urezanim vrhom volumena 3 ml i šest takvih štrcaljki volumena 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/320/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

Pročitajte knjižicu s uputama za uporabu koju ste dobili u pakiranju Noxafil 300 mg želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Noxafil 40 mg/ml oralna suspenzija posakonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Noxafil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Noxafil
3. Kako uzimati Noxafil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Noxafil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Noxafil i za što se koristi

Noxafil sadrži lijek koji se zove posakonazol. On pripada skupini lijekova koji se zovu „antimikotici“. Primjenjuje se za sprječavanje i liječenje velikog broja različitih gljivičnih infekcija.

Ovaj lijek djeluje tako što ubija ili zaustavlja rast nekih vrsta gljivica koje mogu uzrokovati infekcije.

Noxafil se može primjenjivati za liječenje sljedećih vrsta gljivičnih infekcija u odraslih kada drugi antimikotici nisu djelovali ili ste ih morali prestati uzimati:

- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja antimikoticima amfotericinom B ili itraconazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Fusarium* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, ili kada se liječenje amfotericinom B moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama koje uzrokuju bolesti kromblastomikozu i micetom, a koje se nisu poboljšale tijekom liječenja itraconazolom, ili kada se liječenje itraconazolom moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama *Coccidioides* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija u području usta ili grla (tzv. „mliječac“) prouzročenih gljivicom *Candida*, koje nisu prethodno liječene.

Ovaj se lijek također može primjenjivati za sprječavanje gljivičnih infekcija u bolesnika s visokim rizikom od dobivanja gljivične infekcije, kao što su:

- bolesnici čiji je imunološki sustav oslabljen zbog kemoterapije koju primaju za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS)
- bolesnici koji primaju visoke doze imunosupresiva nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Noxafil

Nemojte uzimati Noxafil

- ako ste alergični na posakonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako uzimate terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, bilo koji lijek koji sadrži ergot alkaloida kao što su ergotamin ili dihidroergotamin ili statine kao što su simvastatin, atorvastatin ili lovastatin;
- ako ste tek započeli uzimati venetoklaks ili Vam se doza venetoklaksa za liječenje kronične limfocitne leukemije polako povećava.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Noxafil.

Za informacije o drugim lijekovima koji mogu imati međusobno djelovanje s lijekom Noxafil, molimo pogledajte dio „Drugi lijekovi i Noxafil“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na druge antimikotike, kao što su ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ili vorikonazol;
- ako imate ili ste ikada imali tegobe s jetrom. Dok uzimate ovaj lijek, možda ćete morati raditi pretrage krvi;
- ako dobijete teški proljev ili povraćate, jer ta stanja mogu ograničiti učinkovitost ovog lijeka;
- ako imate promijenjen nalaz elektrokardiograma (EKG) koji pokazuje poremećaj koji se zove produljeni QTc-interval;
- ako imate slabost srčanog mišića ili zatajenje srca;
- ako imate vrlo spore otkucaje srca;
- ako imate poremećaj srčanog ritma;
- ako imate bilo koji poremećaj razine kalija, magnezija ili kalcija u krvi;
- ako uzimate vinkristin, vinblastin ili druge „vinka alkaloida“ (lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka);
- ako uzimate venetoklaks (lijek koji se primjenjuje za liječenje raka).

Trebate izbjegavati izlaganje suncu tijekom liječenja. Važno je da područja kože izložena suncu zaštitite odgovarajućom odjećom i koristite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom jer Vam koža može biti osjetljivija na sunčeve ultraljubičaste zrake.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil.

Ako dobijete teški proljev ili povraćate dok uzimate Noxafil, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, jer to može narušiti ispravno djelovanje Noxafila. Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca

Noxafil oralna suspenzija ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata (u dobi od 17 godina i mlađe).

Drugi lijekovi i Noxafil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Noxafil ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- terfenadin (primjenjuje se za liječenje alergija),
- astemizol (primjenjuje se za liječenje alergija),
- cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba),
- pimoqid (primjenjuje se za liječenje simptoma Touretteovog sindroma i duševne bolesti),
- halofantrin (primjenjuje se za liječenje malarije),

- kinidin (primjenjuje se za liječenje poremećaja srčanog ritma). Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do vrlo ozbiljnih promjena srčanog ritma.
- svi lijekovi koji sadrže ergot alkaloida, kao što su ergotamin ili dihidroergotamin koji se primjenjuju za liječenje migrena. Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do jakog smanjenja krvotoka u prstima na rukama ili nogama i može izazvati njihova oštećenja;
- “statin” kao što je simvastatin, atorvastatin ili lovastatin koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- venetoklaks kada se koristi na početku liječenja određene vrste raka, kronične limfocitne leukemije.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja ovog lijeka.

Drugi lijekovi

Pročitajte gore navedeni popis lijekova koji se ne smiju uzimati dok uzimate Noxafil. Pored gore navedenih lijekova postoje i drugi lijekovi koji nose rizik od nastanka poteškoća sa srčanim ritmom, koji se može povećati ako se uzimaju s lijekom Noxafil. Svakako obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate (na recept ili bez recepta).

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Noxafil jer povećavaju njegovu količinu u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Noxafil tako što smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifabutin i rifampicin (primjenjuju se za liječenje nekih infekcija). Ako već uzimate rifabutin, trebat ćete kontrolirati krvnu sliku i paziti na neke moguće nuspojave rifabutina.
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili primidon (primjenjuju se za liječenje ili sprječavanje napadaja).
- efavirenz i fosamprenavir, koji se koriste za liječenje HIV-infekcije.
- flukloksacilin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija).
- lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, kao što su cimetidin i ranitidin ili omeprazol i slični lijekovi koji se zovu inhibitori protonske pumpe.

Noxafil može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova jer može povećati količinu tih lijekova u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- vinkristin, vinblastin i drugi vinka alkaloidi (primjenjuju se za liječenje raka),
- venetoklaks (primjenjuje se za liječenje raka),
- ciklosporin (primjenjuje se tijekom ili nakon transplantacije),
- takrolimus i sirolimus (primjenjuju se tijekom ili nakon transplantacije),
- rifabutin (primjenjuje se za liječenje nekih infekcija),
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije, a zovu se inhibitori proteaze (uključujući lopinavir i atazanavir koji se primjenjuju s ritonavinom),
- midazolam, triazolam, alprazolam i drugi benzodiazepini (primjenjuju se kao sredstva za umirenje ili opuštanje mišića),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin ili drugi blokatori kalcijevih kanala (primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- digoksin (primjenjuje se za liječenje zatajenja srca),
- glipizid ili druge sulfonilureje (primjenjuju se za liječenje povišenog šećera u krvi),
- sve-*trans*-retinoična kiselina (ATRA), poznata još i kao tretinoin (koristi se za liječenje određenih vrsta raka krvi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Noxafil.

Noxafil s hranom i pićem

Kako bi se poboljšala apsorpcija posakonazola, treba ga, kad god je moguće, uzimati tijekom ili neposredno nakon obroka ili nutritivnog napitka (vidjeti dio 3 „Kako uzimati Noxafil“). Nema podataka o utjecaju alkohola na posakonazol.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Noxafil.

Nemojte uzeti Noxafil ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio Vaš liječnik.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Noxafil, odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte dojiti dok uzimate Noxafil. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Noxafil, možete osjetiti omaglicu, pospanost ili imati zamućen vid, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima i obratite se svom liječniku.

Noxafil sadrži glukozu

Noxafil sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Noxafil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

Noxafil sadrži natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrijevog benzoata (E211) u 5 ml suspenzije.

Noxafil sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži do 1,25 mg benzilnog alkohola u 5 ml suspenzije. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Noxafil sadrži propilenglikol

Ovaj lijek sadrži do 24,75 mg propilenglikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

3. Kako uzimati Noxafil

Nemojte prijeći s Noxafil oralne suspenzije na Noxafil tablete ili Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju ili obrnuto bez razgovora s liječnikom ili ljekarnikom jer to može dovesti do smanjenja djelotvornosti i povećanog rizika za pojavu nuspojava.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje i Vaše stanje kako bi odredio koliko dugo morate uzimati Noxafil i jesu li potrebne neke promjene dnevne doze.

Tablica ispod prikazuje preporučene doze i trajanje liječenja, koje ovise o vrsti infekcije koju imate i Vaš ih liječnik može individualno prilagoditi prema Vašim potrebama. Nemojte sami sebi prilagođavati dozu ili mijenjati svoj režim liječenja prije savjetovanja s liječnikom.

Kad god je moguće, trebate uzimati posakonazol tijekom ili odmah nakon hrane ili nutritivnog napitka.

Indikacija	Preporučena doza i trajanje liječenja
Liječenje gljivičnih infekcija otpornih na prethodnu terapiju (<i>invazivne aspergiloze, fuzarioze, kromoblastomikoze/micetomi, kokcidioidomikoze</i>)	Preporučena doza je 200 mg (jedna žličica od 5 ml) četiri puta na dan. Druga mogućnost, ako tako preporuči liječnik, je uzimati dozu od 400 mg (dvije žličice od 5 ml) dvaput na dan, pod uvjetom da obje doze možete uzeti tijekom ili nakon obroka ili nutritivnog napitka.
Prvo liječenje mliječca	Prvog dana liječenja uzmite jednu dozu od 200 mg (jednu žličicu od 5 ml). Nakon prvog dana uzimajte 100 mg (2,5 ml) jedanput na dan.
Prevenција ozbiljnih gljivičnih infekcija	Uzmite 200 mg (jednu žličicu od 5 ml) tri puta na dan.

Ako uzmete više lijeka Noxafil nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Noxafil, odmah se obratite liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

Ako ste zaboravili uzeti Noxafil

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite i zatim nastavite uzimati Noxafil prema uobičajenom rasporedu. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, uzmite tu sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- mučnina ili povraćanje, proljev
- znakovi tegoba s jetrom – oni uključuju žutu boju kože ili bjeloočnica, neobično tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, mučninu bez razloga, tegobe sa želucem, gubitak apetita ili neobičan umor ili slabost, povećanje vrijednosti jetrenih enzima na krvnim pretragama
- alergijska reakcija.

Druge nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj razine soli u tijelu koji se vidi na krvnim pretragama – znakovi uključuju osjećaj smetenosti ili slabosti
- neuobičajeni kožni osjeti, kao što su utrnulost, trnci, svrbež, žmarci, bockanje ili žarenje
- glavobolja
- niske razine kalija – vide se na krvnim pretragama
- niske razine magnezija – vide se na krvnim pretragama
- povišen krvni tlak
- gubitak apetita, bol u želucu ili nadražen želudac, vjetрови, suha usta, promjene osjeta okusa
- žgaravica (žarenje u prsištu koje se diže do grla)
- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) – zbog toga možete biti skloniji infekcijama i to se može vidjeti na krvnim pretragama
- vrućica
- slabost, omaglica, umor ili pospanost

- osip
- svrbež
- zatvor
- nelagoda u rektumu

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- anemija – znakovi uključuju glavobolju, osjećaj umora ili omaglicu, nedostatak zraka ili blijedilo i nisku razinu hemoglobina koja se vidi na krvnim pretragama
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što se vidi na krvnim pretragama – to može dovesti do krvarenja
- nizak broj leukocita, vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi na krvnim pretragama – zbog toga možete biti skloniji infekcijama
- visoki broj eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) – to može nastati ako imate upalu
- upala krvnih žila
- tegobe sa srčanim ritmom
- napadaji (konvulzije)
- oštećenje živaca (neuropatija)
- nepravilan srčani ritam – vidi se na elektrokardiogramu (EKG-u), palpitacije, usporen ili ubrzan rad srca, povišen ili snižen krvni tlak
- snižen krvni tlak
- upala gušterače (pankreatitis) – to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- prekid dotoka kisika u slezenu (infarkt slezene) - to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- jake tegobe s bubrežima – znakovi uključuju mokrenje povećane ili smanjene količine mokraće koja je drugačije boje nego obično
- visoke razine kreatinina u krvi – vidi se na krvnim pretragama
- kašalj, štucavica
- krvarenje iz nosa
- jaka, oštra bol u prsima pri udisanju (pleuralna bol)
- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- smanjen osjećaj osjetljivosti, osobito kože
- nevoljno drhtanje
- visoke ili niske razine šećera u krvi
- zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost
- ispadanje kose (alopecija)
- ranice u ustima
- drhtavica, opće loše osjećanje
- bol, križbolja ili bol u vratu, bol u rukama ili nogama
- zadržavanje vode (edemi)
- menstrualne tegobe (neuobičajeno vaginalno krvarenje)
- nesanica (insomnija)
- potpuna ili djelomična nemogućnost govora
- oticanje usta
- neuobičajeni snovi ili poteškoće sa spavanjem
- poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- upala sluznice
- začepljen nos
- otežano disanje
- nelagoda u prsima
- nadutost
- blaga do teška mučnina, povraćanje, grčevi i proljev čiji je uzročnik obično virus, bol u trbuhu
- podrigivanje
- osjećaj treme

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala pluća – znakovi uključuju nedostatak zraka i promjenu boje iskašljaja
- povišen krvni tlak u plućnim krvnim žilama (plućna hipertenzija), što može prouzročiti ozbiljno oštećenje pluća i srca
- krvni poremećaji poput neuobičajenog zgrušavanja krvi ili produljenog krvarenja,
- teške alergijske reakcije, uključujući rasprostranjeni osip u obliku mjehurića i ljuštenje kože
- mentalne tegobe, npr. čujete glasove ili vidite stvari koje nisu prisutne
- nesvjestica
- problemi s razmišljanjem ili govorom, nevoljni trzajni pokreti, osobito ruku, koje ne možete kontrolirati
- moždani udar – znakovi uključuju bol, slabost, utrnulost ili trnce u udovima
- slijepa ili tamna mrlja u vidnom polju
- zatajenje srca ili srčani udar, koji mogu dovesti do prestanka kucanja srca i smrti, tegobe sa srčanim ritmom uz iznenadnu smrt
- krvni ugrušci u nogama (duboka venska tromboza) – znakovi uključuju jaku bol ili oticanje nogu
- krvni ugrušci u plućima (plućna embolija) – znakovi uključuju nedostatak daha ili bol pri disanju
- krvarenje u želudac ili crijeva – znakovi uključuju povraćanje krvi ili krv u stolici
- blokada crijeva (opstrukcija crijeva), osobito završnog dijela tankog crijeva (ileum). Blokada sprječava da sadržaj crijeva prijeđe u debelo crijevo, a znakovi uključuju osjećaj nadutosti, povraćanje, teški zatvor, gubitak apetita i grčeve
- hemolitičko-uremijski sindrom, kada dolazi do razaranja crvenih krvnih stanica (hemoliza), koji može nastati sa ili bez zatajenja bubrega
- pancitopenija, nizak broj svih krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) što se vidi na krvnim pretragama
- velike ljubičaste mrlje na koži (trombotička trombocitopenijska purpura)
- oticanje lica ili jezika
- depresija
- dvoslike
- bol u dojčkama
- neispravan rad nadbubrežnih žlijezdi – to može uzrokovati slabost, umor, gubitak apetita, promjenu boje kože
- neispravan rad hipofize – to može uzrokovati niske razine nekih hormona koji utječu na funkciju muških odnosno ženskih spolnih organa
- tegobe sa sluhom
- pseudoaldosteronizam, koji uzrokuje visoki krvni tlak s niskom razinom kalija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- neki su bolesnici prijavili da su se nakon uzimanja lijeka Noxafil osjećali zbunjeno
- crvenilo kože

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Noxafil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne zamrzavati.

Ako je u boci ostalo još nešto suspenzije više od četiri tjedna nakon prvog otvaranja, ne smijete više koristiti ovaj lijek. Molimo Vas da bocu s preostalom suspenzijom vratite ljekarniku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Noxafil sadrži

- Djelatna tvar u lijeku Noxafil je posakonazol. Jedan mililitar oralne suspenzije sadrži 40 miligrama posakonazola.
- Pomoćne tvari u suspenziji su polisorbat 80, simetikon, natrijev benzoat (E211), natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat, glicerol, ksantanska guma, tekuća glukoza, titanijev dioksid (E171), umjetna aroma trešnje koja sadrži benzilni alkohol i propilenglikol (E1520), i pročišćena voda.

Kako Noxafil izgleda i sadržaj pakiranja

Noxafil je bijela oralna suspenzija od 105 ml, okusa trešnje, pakirana u smeđoj staklenoj boci. Uz svaku bocu priložena je mjerna žličica za odmjeravanje 2,5 ml i 5 ml oralne suspenzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

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@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Noxafil 100 mg želučanootporne tablete posakonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Noxafil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Noxafil
3. Kako uzimati Noxafil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Noxafil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Noxafil i za što se koristi

Noxafil sadrži lijek koji se zove posakonazol. On pripada skupini lijekova koji se zovu „antimikotici“. Primjenjuje se za sprječavanje i liječenje velikog broja različitih gljivičnih infekcija.

Ovaj lijek djeluje tako što ubija ili zaustavlja rast nekih vrsta gljivica koje mogu uzrokovati infekcije.

Noxafil se može primjenjivati u odraslih za liječenje gljivičnih infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus*.

Noxafil se može primjenjivati u odraslih i djece od navršene 2 godine koja teže više od 40 kg za liječenje sljedećih vrsta gljivičnih infekcija:

- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja antimikoticima amfotericinom B ili itraconazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Fusarium* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B ili kada se liječenje amfotericinom B moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama koje uzrokuju bolesti kromblastomikozu i micetom, a koje se nisu poboljšale tijekom liječenja itraconazolom ili kada se liječenje itraconazolom moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama *Coccidioides* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti.

Ovaj se lijek također može primjenjivati za sprječavanje gljivičnih infekcija u odraslih i djece od navršene 2 godine koja teže više od 40 kg s visokim rizikom od dobivanja gljivične infekcije, kao što su:

- bolesnici čiji je imunološki sustav oslabljen zbog kemoterapije koju primaju za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS);
- bolesnici koji primaju visoke doze imunosupresiva nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Noxafil

Nemojte uzimati Noxafil

- ako ste alergični na posakonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako uzimate: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, bilo koji lijek koji sadrži ergot alkalioide kao što su ergotamin ili dihidroergotamin ili statine kao što su simvastatin, atorvastatin ili lovastatin;
- ako ste tek započeli uzimati venetoklaks ili Vam se doza venetoklaksa za liječenje kronične limfocitne leukemije polako povećava.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Noxafil.

Za informacije o drugim lijekovima koji mogu imati međusobno djelovanje s lijekom Noxafil, molimo pogledajte dio „Drugi lijekovi i Noxafil“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na druge antimikotike kao što su ketokonazol, flukonazol, itraconazol ili vorikonazol;
- ako imate ili ste ikada imali tegobe s jetrom. Dok uzimate ovaj lijek, možda ćete morati raditi pretrage krvi;
- ako dobijete teški proljev ili povraćate, jer ta stanja mogu ograničiti učinkovitost ovog lijeka;
- ako imate promijenjen nalaz elektrokardiograma (EKG) koji pokazuje poremećaj koji se zove produljeni QTc-interval;
- ako imate slabost srčanog mišića ili zatajenje srca;
- ako imate vrlo spore otkucaje srca;
- ako imate poremećaj srčanog ritma;
- ako imate bilo koji poremećaj razine kalija, magnezija ili kalcija u krvi;
- ako uzimate vinkristin, vinblastin ili druge „vinka alkalioide“ (lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka);
- ako uzimate venetoklaks (lijek koji se primjenjuje za liječenje raka).

Trebate izbjegavati izlaganje suncu tijekom liječenja. Važno je da područja kože izložena suncu zaštitite odgovarajućom odjećom i koristite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom jer Vam koža može biti osjetljivija na sunčeve ultraljubičaste zrake.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil.

Ako dobijete teški proljev ili povraćate dok uzimate Noxafil, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, jer to može narušiti ispravno djelovanje Noxafila. Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca

Noxafil se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Noxafil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Noxafil ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- terfenadin (primjenjuje se za liječenje alergija),
- astemizol (primjenjuje se za liječenje alergija),
- cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba),

- pimozid (primjenjuje se za liječenje simptoma Touretteovog sindroma i duševne bolesti),
- halofantrin (primjenjuje se za liječenje malarije),
- kinidin (primjenjuje se za liječenje poremećaja srčanog ritma).

Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do vrlo ozbiljnih promjena srčanog ritma.

- svi lijekovi koji sadrže ergot alkaloida, kao što su ergotamin ili dihidroergotamin koji se primjenjuju za liječenje migrena. Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do jakog smanjenja krvotoka u prstima na rukama ili nogama i može izazvati njihova oštećenja;
- “statin” kao što je simvastatin, atorvastatin ili lovastatin koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- venetoklaks kada se koristi na početku liječenja određene vrste raka, kronične limfocitne leukemije.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja ovog lijeka.

Drugi lijekovi

Pročitajte gore navedeni popis lijekova koji se ne smiju uzimati dok uzimate Noxafil. Pored gore navedenih lijekova, postoje i drugi lijekovi koji nose rizik od nastanka poteškoća sa srčanim ritmom, koji se može povećati ako se uzimaju s lijekom Noxafil. Svakako obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate (na recept ili bez recepta).

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Noxafil jer povećavaju njegovu količinu u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Noxafil tako što smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifabutin i rifampicin (primjenjuju se za liječenje nekih infekcija). Ako već uzimate rifabutin, trebat ćete kontrolirati krvnu sliku i paziti na neke moguće nuspojave rifabutina.
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili primidon (primjenjuju se za liječenje ili sprječavanje napadaja).
- efavirenz i fosamprenavir, koji se koriste za liječenje HIV-infekcije.
- flukloksacilin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija).

Noxafil može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova jer može povećati količinu tih lijekova u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- vinkristin, vinblastin i drugi vinka alkaloidi (primjenjuju se za liječenje raka),
- venetoklaks (primjenjuje se za liječenje raka),
- ciklosporin (primjenjuje se tijekom ili nakon transplantacije),
- takrolimus i sirolimus (primjenjuju se tijekom ili nakon transplantacije),
- rifabutin (primjenjuje se za liječenje nekih infekcija),
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije, a zovu se inhibitori proteaze (uključujući lopinavir i atazanavir koji se primjenjuju s ritonavinom),
- midazolam, triazolam, alprazolam i drugi benzodiazepini (primjenjuju se kao sredstva za umirenje ili opuštanje mišića),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin ili drugi blokatori kalcijevih kanala (primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- digoksin (primjenjuje se za liječenje zatajenja srca),
- glipizid ili druge sulfonilureje (primjenjuju se za liječenje povišenog šećera u krvi),
- sve-*trans*-retinoična kiselina (ATRA), poznata još i kao tretinoin (koristi se za liječenje određenih vrsta raka krvi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Noxafil.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Noxafil.

Nemojte uzeti Noxafil ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio Vaš liječnik.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Noxafil, odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte dojit dok uzimate Noxafil. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Noxafil, možete osjetiti omaglicu, pospanost ili imati zamućen vid, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima i obratite se svom liječniku.

Noxafil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Noxafil

Nemojte prijeći s Noxafil tableta na Noxafil oralnu suspenziju ili obrnuto bez razgovora s liječnikom ili ljekarnikom jer to može dovesti do smanjenja djelotvornosti i povećanog rizika za pojavu nuspojava.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza je 300 mg (tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg) jedanput na dan.

Trajanje liječenja može ovisiti o vrsti infekcije koju imate i Vaš Vam ga liječnik može prilagoditi. Nemojte sami sebi prilagođavati dozu ili mijenjati svoj režim liječenja prije savjetovanja s liječnikom.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte cijelu tabletu s malo vode.
- Nemojte drobiti, žvakati, lomiti niti otapati tabletu.
- Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Noxafil nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Noxafil, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti Noxafil

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite.
- Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uzimanjem prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- mučnina ili povraćanje, proljev
- znakovi tegoba s jetrom –oni uključuju žutu boju kože ili bjeloočnica, neobično tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, mučninu bez razloga, tegobe sa želucem, gubitak apetita ili neobičan umor ili slabost, povećanje vrijednosti jetrenih enzima na krvnim pretragama
- alergijska reakcija.

Druge nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj razine soli u tijelu koji se vidi na krvnim pretragama – znakovi uključuju osjećaj smetenosti ili slabosti
- neuobičajeni kožni osjeti, kao što su utrnulost, trnci, svrbež, žmarci, bockanje ili žarenje
- glavobolja
- niske razine kalija – vide se na krvnim pretragama
- niske razine magnezija – vide se na krvnim pretragama,
- povišen krvni tlak
- gubitak apetita, bol u želucu ili nadražen želudac, vjetrovi, suha usta, promjene osjeta okusa
- žgaravica (žarenje u prsištu koje se diže do grla)
- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) – zbog toga možete biti skloniji infekcijama i to se može vidjeti na krvnim pretragama
- vrućica
- slabost, omaglica, umor ili pospanost
- osip
- svrbež
- zatvor
- nelagoda u rektumu.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- anemija – znakovi uključuju glavobolju, osjećaj umora ili omaglicu, nedostatak zraka ili blijedilo i nisku razinu hemoglobina koja se vidi na krvnim pretragama
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što se vidi na krvnim pretragama – to može dovesti do krvarenja
- nizak broj leukocita, vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi na krvnim pretragama – zbog toga možete biti skloniji infekcijama
- visoki broj eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) – to može nastati ako imate upalu
- upala krvnih žila
- tegobe sa srčanim ritmom
- napadaji (konvulzije)
- oštećenje živaca (neuropatija)
- nepravilan srčani ritam – vidi se na elektrokardiogramu (EKG-u), palpitacije, usporen ili ubrzan rad srca, povišen ili snižen krvni tlak
- snižen krvni tlak
- upala gušterače (pankreatitis) – to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- prekid dotoka kisika u slezenu (infarkt slezene) - to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- jake tegobe s bubrežima – znakovi uključuju povećanu ili smanjenu količinu mokraće koja je drugačije boje nego obično
- visoke razine kreatinina u krvi – vidi se na krvnim pretragama
- kašalj, štucaica
- krvarenje iz nosa
- jaka, oštra bol u prsima pri udisanju (pleuralna bol)

- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- smanjen osjećaj osjetljivosti, osobito kože
- nevoljno drhtanje
- visoke ili niske razine šećera u krvi
- zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost
- ispadanje kose (alopecija)
- ranice u ustima
- drhtavica, opće loše osjećanje
- bol, križobolja ili bol u vratu, bol u rukama ili nogama
- zadržavanje vode (edemi)
- menstrualne tegobe (neuobičajeno vaginalno krvarenje)
- nesanica (insomnija)
- potpuna ili djelomična nemogućnost govora
- oticanje usta
- neuobičajeni snovi ili poteškoće sa spavanjem
- poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- upala sluznice
- začepljen nos
- otežano disanje
- nelagoda u prsima
- nadutost
- blaga do teška mučnina, povraćanje, grčevi i proljev čiji je uzročnik obično virus, bol u trbuhu
- podrigivanje
- osjećaj treme.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala pluća – znakovi uključuju nedostatak zraka i promjenu boje iskašljaja
- povišen krvni tlak u plućnim krvnim žilama (plućna hipertenzija), što može prouzročiti ozbiljno oštećenje pluća i srca
- krvni poremećaji poput neuobičajenog zgrušavanja krvi ili produljenog krvarenja,
- teške alergijske reakcije, uključujući rasprostranjeni osip u obliku mjehurića i ljuštenje kože
- mentalne tegobe, npr. čujete glasove ili vidite stvari koje nisu prisutne
- nesvjestica
- problemi s razmišljanjem ili govorom, nevoljni trzajni pokreti, osobito ruku, koje ne možete kontrolirati
- moždani udar – znakovi uključuju bol, slabost, utrnulost ili trnce u udovima
- slijepa ili tamna mrlja u vidnom polju
- zatajenje srca ili srčani udar, koji mogu dovesti do prestanka kucanja srca i smrti, tegobe sa srčanim ritmom uz iznenadnu smrt
- krvni ugrušci u nogama (duboka venska tromboza) – znakovi uključuju jaku bol ili oticanje nogu
- krvni ugrušci u plućima (plućna embolija) – znakovi uključuju nedostatak daha ili bol pri disanju
- krvarenje u želudac ili crijeva – znakovi uključuju povraćanje krvi ili krv u stolici
- blokada crijeva (opstrukcija crijeva), osobito završnog dijela tankog crijeva (ileum). Blokada sprječava da sadržaj crijeva prijeđe u debelo crijevo, a znakovi uključuju osjećaj nadutosti, povraćanje, teški zatvor, gubitak apetita i grčeve
- hemolitičko-uremijski sindrom, kada dolazi do razaranja crvenih krvnih stanica (hemoliza), koji može nastati sa ili bez zatajenja bubrega
- pancitopenija, nizak broj svih krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) što se vidi na krvnim pretragama
- velike ljubičaste mrlje na koži (trombotička trombocitopenijska purpura)
- oticanje lica ili jezika
- depresija

- dvoslike
- bol u dojnama
- neispravan rad nadbubrežnih žlijezdi – to može uzrokovati slabost, umor, gubitak apetita, promjenu boje kože
- neispravan rad hipofize – to može uzrokovati niske razine nekih hormona koji utječu na funkciju muških odnosno ženskih spolnih organa
- tegobe sa sluhom
- pseudoaldosteronizam, koji uzrokuje visoki krvni tlak s niskom razinom kalija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- neki su bolesnici prijavili da su se nakon uzimanja lijeka Noxafil osjećali zbunjeno
- crvenilo kože

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Noxafil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Noxafil sadrži

- Djelatna tvar u lijeku Noxafil je posakonazol. Jedna tableta sadrži 100 mg posakonazola.
- Drugi sastojci su: hipromeloza acetat sukcinat; celuloza, mikrokristalična; hidroksipropilceluloza (E463); silicijev dioksid, dentalni tip; karmeloza natrij, umrežena; magnezijev stearat; poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, željezov oksid, žuti (E172).

Kako Noxafil izgleda i sadržaj pakiranja

Noxafil želučanootporne tablete imaju žutu ovojnica i oblika su kapsule, s utisnutim "100" na jednoj strani, pakirane u blisteru u kutijama s 24 (2x12) ili 96 (8x12) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Noxafil 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju posakonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Noxafil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Noxafil
3. Kako primjenjivati Noxafil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Noxafil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Noxafil i za što se koristi

Noxafil sadrži lijek koji se zove posakonazol. On pripada skupini lijekova koji se zovu „antimikotici“. Noxafil se primjenjuje za sprječavanje i liječenje velikog broja različitih gljivičnih infekcija.

Noxafil djeluje tako što ubija ili zaustavlja rast nekih vrsta gljivica koje mogu uzrokovati infekcije.

Noxafil se može primjenjivati u odraslih za liječenje gljivičnih infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus*.

Noxafil se može primjenjivati u odraslih i djece od navršene 2 godine za liječenje sljedećih vrsta gljivičnih infekcija:

- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja antimikoticima amfotericinom B ili itraconazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Fusarium* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, ili kada se liječenje amfotericinom B moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama koje uzrokuju bolesti kromoblastomikozu i micetom, a koje se nisu poboljšale tijekom liječenja itraconazolom, ili kada se liječenje itraconazolom moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama *Coccidioides* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti.

Noxafil se također može primjenjivati za sprječavanje gljivičnih infekcija u odraslih i djece od navršene 2 godine s visokim rizikom od dobivanja gljivične infekcije, kao što su:

- bolesnici čiji je imunološki sustav oslabljen zbog kemoterapije koju primaju za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS)
- bolesnici koji primaju visoke doze imunosupresiva nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Noxafil

Nemojte primjenjivati Noxafil

- ako ste alergični na posakonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako uzimate terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, bilo koji lijek koji sadrži ergot alkalioide kao što su ergotamin ili dihidroergotamin ili statine kao što su simvastatin, atorvastatin ili lovastatin;
- ako ste tek započeli uzimati venetoklaks ili Vam se doza venetoklaksa za liječenje kronične limfocitne leukemije polako povećava.

Nemojte primjenjivati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Noxafil.

Za informacije o drugim lijekovima koji mogu imati međusobno djelovanje s lijekom Noxafil, pogledajte dio „Drugi lijekovi i Noxafil“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na druge antimikotike, kao što su ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ili vorikonazol;
- ako imate ili ste ikada imali tegobe s jetrom. Dok uzimate Noxafil, možda ćete morati raditi pretrage krvi;
- ako imate promijenjen nalaz elektrokardiograma (EKG) koji pokazuje poremećaj koji se zove produljeni QTc-interval;
- ako imate slabost srčanog mišića ili zatajenje srca;
- ako imate vrlo spore otkucaje srca;
- ako imate poremećaj srčanog ritma;
- ako imate bilo koji poremećaj razine kalija, magnezija ili kalcija u krvi;
- ako uzimate vinkristin, vinblastin ili druge „vinka alkalioide“ (lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka);
- ako uzimate venetoklaks (lijek koji se primjenjuje za liječenje raka).

Trebate izbjegavati izlaganje suncu tijekom liječenja. Važno je da područja kože izložena suncu zaštitite odgovarajućom odjećom i koristite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom jer Vam koža može biti osjetljivija na sunčeve ultraljubičaste zrake.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Noxafil.

Djeca

Noxafil se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Noxafil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Noxafil ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- terfenadin (primjenjuje se za liječenje alergija),
- astemizol (primjenjuje se za liječenje alergija),
- cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba),
- pimoqid (primjenjuje se za liječenje simptoma Touretteovog sindroma i duševne bolesti),
- halofantrin (primjenjuje se za liječenje malarije),
- kinidin (primjenjuje se za liječenje poremećaja srčanog ritma).

Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do vrlo ozbiljnih promjena srčanog ritma.

- svi lijekovi koji sadrže ergot alkalioide, kao što su ergotamin ili dihidroergotamin koji se primjenjuju za liječenje migrena. Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može

dovesti do jakog smanjenja krvotoka u prstima na rukama ili nogama i može izazvati njihova oštećenja;

- “statin” kao što je simvastatin, atorvastatin ili lovastatin koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- venetoklaks kada se koristi na početku liječenja određene vrste raka, kronične limfocitne leukemije.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Noxafil.

Drugi lijekovi

Pročitajte gore navedeni popis lijekova koji se ne smiju uzimati dok uzimate Noxafil. Pored gore navedenih lijekova postoje i drugi lijekovi koji nose rizik od nastanka poteškoća sa srčanim ritmom, koji se može povećati ako se uzimaju s posakonazolom. Svakako obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate (na recept ili bez recepta).

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Noxafil jer povećavaju njegovu količinu u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Noxafil tako što smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifabutin i rifampicin (primjenjuju se za liječenje nekih infekcija). Ako već uzimate rifabutin, trebat ćete kontrolirati krvnu sliku i paziti na neke moguće nuspojave rifabutina.
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili primidon (primjenjuju se za liječenje ili sprječavanje napadaja).
- efavirenz i fosamprenavir, koji se koriste za liječenje HIV-infekcije.
- flukloksacilin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija).

Noxafil može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova jer može povećati količinu tih lijekova u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- vinkristin, vinblastin i drugi vinka alkaloidi (primjenjuju se za liječenje raka),
- venetoklaks (primjenjuje se za liječenje raka),
- ciklosporin (primjenjuje se tijekom ili nakon transplantacije),
- takrolimus i sirolimus (primjenjuju se tijekom ili nakon transplantacije),
- rifabutin (primjenjuje se za liječenje nekih infekcija),
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije, a zovu se inhibitori proteaze (uključujući lopinavir i atazanavir koji se primjenjuju s ritonavirom),
- midazolam, triazolam, alprazolam i drugi benzodiazepini (primjenjuju se kao sredstva za umirenje ili opuštanje mišića),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin ili drugi blokatori kalcijevih kanala (primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- digoksin (primjenjuje se za liječenje zatajenja srca),
- glipizid ili druge sulfonilureje (primjenjuju se za liječenje povišenog šećera u krvi),
- sve-*trans*-retinoična kiselina (ATRA), poznata još i kao tretinoin (koristi se za liječenje određenih vrsta raka krvi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Noxafil.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Noxafil.

Nemojte primjenjivati Noxafil ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio Vaš liječnik.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok primjenjujete Noxafil. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Noxafil, odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte dojit dok primjenjujete Noxafil. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Noxafil, možete osjetiti omaglicu, pospanost ili imati zamućen vid, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima i obratite se svom liječniku.

Noxafil sadrži natrij

Maksimalna preporučena dnevna doza ovog lijeka sadrži 924 mg natrija (nalazi se u kuhinjskoj soli). To odgovara 46 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju potreban u dozi od 300 mg ili više svakodnevno tijekom duljeg razdoblja, osobito ako Vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

Noxafil sadrži ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 6680 mg ciklodekstrina po bočici.

3. Kako primjenjivati Noxafil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle je 300 mg dvaput na dan prvog dana, a zatim 300 mg jedanput na dan.

Preporučena doza za djecu u dobi od 2 do manje od 18 godina je 6 mg/kg do najviše 300 mg dvaput na dan prvog dana, a zatim 6 mg/kg do najviše 300 mg jedanput na dan.

Vaš ljekarnik ili medicinska sestra razrijedit će Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju do točne koncentracije.

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju uvijek će pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik. Noxafil ćete primiti:

- kroz plastičnu cjevčicu uvedenu u venu (intravenska infuzija)
- obično tijekom 90 minuta

Trajanje liječenja može ovisiti o vrsti infekcije koju imate ili o tome koliko dugo Vam imunološki sustav ne radi pravilno, a liječnik ga može individualno prilagoditi Vašim potrebama. Nemojte sami sebi prilagođavati dozu ili mijenjati režim liječenja prije savjetovanja s liječnikom.

Ako ste zaboravili dozu lijeka Noxafil

Budući da ćete ovaj lijek primati pod strogim medicinskim nadzorom, nije vjerojatno da ćete propustiti dozu. Međutim, obavijestite liječnika ili ljekarnika ako mislite da ste propustili dozu.

Kada Vaš liječnik prekine liječenje lijekom Noxafil, ne biste trebali osjetiti nikakve nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- mučnina ili povraćanje, proljev,

- znakovi tegoba s jetrom koji uključuju žutu boju kože ili bjeloočnica, neobično tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, mučninu bez razloga, tegobe sa želucem, gubitak apetita ili neobičan umor ili slabost, povećanje vrijednosti jetrenih enzima na krvnim pretragama,
- alergijska reakcija.

Druge nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj razine soli u tijelu koji se vidi na krvnim pretragama – znakovi uključuju osjećaj smetenosti ili slabosti,
- neuobičajeni kožni osjeti, kao što su utrnulost, trnci, svrbež, žmarci, bockanje ili žarenje,
- oticanje, crvenilo i osjetljivost duž vene u koju je primijenjen Noxafil,
- glavobolja,
- niske razine kalija – vide se na krvnim pretragama,
- niske razine magnezija – vide se na krvnim pretragama,
- povišen krvni tlak,
- gubitak apetita, bol u želucu ili nadražen želudac, vjetrovi, suha usta, promjene osjeta okusa,
- žgaravica (žarenje u prsištu koje se diže do grla)
- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) – zbog toga možete biti skloniji infekcijama i to se može vidjeti na krvnim pretragama,
- vrućica,
- slabost, omaglica, umor ili pospanost,
- osip,
- svrbež,
- zatvor,
- nelagoda u rektumu.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- anemija – znakovi uključuju glavobolju, osjećaj umora ili omaglicu, nedostatak zraka ili blijedilo i nisku razinu hemoglobina koja se vidi na krvnim pretragama,
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što se vidi na krvnim pretragama – to može dovesti do krvarenja,
- nizak broj leukocita, vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi na krvnim pretragama – zbog toga možete biti skloniji infekcijama,
- visoki broj eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) – to može nastati ako imate upalu,
- upala krvnih žila,
- tegobe sa srčanim ritmom,
- napadaji (konvulzije),
- oštećenje živaca (neuropatija),
- nepravilan srčani ritam – vidi se na elektrokardiogramu (EKG-u), palpitacije, usporen ili ubrzan rad srca, povišen ili snižen krvni tlak,
- snižen krvni tlak,
- upala gušterače (pankreatitis) – to može uzrokovati jake bolove u trbuhu,
- prekid dotoka kisika u slezenu (infarkt slezene) - to može uzrokovati jake bolove u trbuhu,
- jake tegobe s bubrezima – znakovi uključuju povećanu ili smanjenu količinu mokraće koja je drugačije boje nego obično,
- visoke razine kreatinina u krvi – vidi se na krvnim pretragama,
- kašalj, štucavica,
- krvarenje iz nosa,
- jaka, oštra bol u prsima pri udisanju (pleuralna bol),
- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija),
- smanjen osjećaj osjetljivosti, osobito kože,
- nevoljno drhtanje,

- visoke ili niske razine šećera u krvi,
- zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost,
- ispadanje kose (alopecija),
- ranice u ustima
- drhtavica, opće loše osjećanje,
- bol, križbolja ili bol u vratu, bol u rukama ili nogama,
- zadržavanje vode (edemi),
- menstrualne tegobe (neuobičajeno vaginalno krvarenje),
- nesanica (insomnija)
- potpuna ili djelomična nemogućnost govora,
- oticanje usta,
- neuobičajeni snovi ili poteškoće sa spavanjem,
- poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom,
- upala sluznice,
- začepljen nos,
- otežano disanje,
- nelagoda u prsima,
- nadutost,
- blaga do teška mučnina, povraćanje, grčevi i proljev čiji je uzročnik obično virus, bol u trbuhu,
- podrigivanje,
- osjećaj treme,
- upala ili bol na mjestu injekcije.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala pluća – znakovi uključuju nedostatak zraka i promjenu boje iskašljaja,
- povišen krvni tlak u plućnim krvnim žilama (plućna hipertenzija), što može prouzročiti ozbiljno oštećenje pluća i srca,
- krvni poremećaji poput neuobičajenog zgrušavanja krvi ili produljenog krvarenja,
- teške alergijske reakcije, uključujući rasprostranjeni osip u obliku mjehurića i ljuštenje kože,
- mentalne tegobe, npr. čujete glasove ili vidite stvari koje nisu prisutne,
- nesvjestica,
- problemi s razmišljanjem ili govorom, nevoljni trzajni pokreti, osobito ruku, koje ne možete kontrolirati,
- moždani udar – znakovi uključuju bol, slabost, utrnulost ili trnce u udovima,
- slijepa ili tamna mrlja u vidnom polju,
- zatajenje srca ili srčani udar, koji mogu dovesti do prestanka kucanja srca i smrti, tegobe sa srčanim ritmom uz iznenadnu smrt,
- krvni ugrušci u nogama (duboka venska tromboza) – znakovi uključuju jaku bol ili oticanje nogu,
- krvni ugrušci u plućima (plućna embolija) – znakovi uključuju nedostatak daha ili bol pri disanju,
- krvarenje u želudac ili crijeva – znakovi uključuju povraćanje krvi ili krv u stolici,
- blokada crijeva (opstrukcija crijeva), osobito završnog dijela tankog crijeva (ileum). Blokada sprječava da sadržaj crijeva prijeđe u debelo crijevo, a znakovi uključuju osjećaj nadutosti, povraćanje, teški zatvor, gubitak apetita i grčeve,
- hemolitičko-uremijski sindrom, kada dolazi do razaranja crvenih krvnih stanica (hemoliza), koji može nastati sa ili bez zatajenja bubrega,
- pancitopenija, nizak broj svih krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) što se vidi na krvnim pretragama,
- velike ljubičaste mrlje na koži (trombotička trombocitopenijska purpura),
- oticanje lica ili jezika,
- depresija,
- dvoslike,
- bol u dojka,ma,

- neispravan rad nadbubrežnih žlijezdi – to može uzrokovati slabost, umor, gubitak apetita, promjenu boje kože,
- neispravan rad hipofize – to može uzrokovati niske razine nekih hormona koji utječu na funkciju muških odnosno ženskih spolnih organa,
- tegobe sa sluhom
- pseudoaldosteronizam, koji uzrokuje visoki krvni tlak s niskom razinom kalija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- neki su bolesnici prijavili da su se nakon primjene lijeka Noxafil osjećali zbunjeno
- crvenilo kože

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Noxafil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Nakon pripreme lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopina se može čuvati najdulje 24 sata na temperaturi 2°C–8°C (u hladnjaku). Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu i svu neiskorištenu otopinu treba zbrinuti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Noxafil sadrži

- Djelatna tvar je posakonazol. Jedna bočica sadrži 300 mg posakonazola.
- Drugi sastojci su: natrijev sulfobutileter β-ciklodekstrin (SBECD), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (koncentrirana), natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Kako Noxafil izgleda i sadržaj pakiranja

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna do žuta tekućina. Varijacije boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka.

Lijek je dostupan u staklenoj bočici za jednokratnu uporabu, zatvorenoj bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu Noxafil koncentrata za otopinu za infuziju

- Pustite da se rashlađena bočica lijeka Noxafil ugrije na sobnu temperaturu.
- U aseptičkim uvjetima prenesite 16,7 ml posakonazola u vrećicu (ili bocu) za intravensku infuziju koja sadrži otapalo kompatibilnog sastava (vidjeti niže popis otapala) u volumenu od 150 ml do 283 ml, ovisno o konačnoj koncentraciji koja se želi postići (ne niža od 1 mg/ml i ne viša od 2 mg/ml).
- Primijenite sporom intravenskom infuzijom tijekom približno 90 minuta kroz centralnu vensku liniju, uključujući centralni venski kateter ili periferno postavljen centralni kateter. Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primijeniti kao bolus.

- Ako nije dostupan centralni venski kateter, jednokratna infuzija može se primijeniti kroz periferni venski kateter koristeći volumen koji je potreban kako bi se postigla otopina od približno 2 mg/ml. Kada se primjenjuje kroz periferni venski kateter, infuziju treba davati tijekom približno 30 minuta.
Napomena: U kliničkim ispitivanjima, višekratne infuzije primijenjene kroz istu perifernu venu dovele su do reakcija na mjestu infuzije (vidjeti dio 4.8).
- Noxafil je namijenjen za jednokratnu uporabu.

Sljedeći se lijekovi mogu primijeniti istodobno s Noxafil koncentratom za otopinu za infuziju kroz istu intravensku liniju (ili kanilu):

amikacinsulfat
kaspofungin
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminklorid
famotidin
filgrastim
gentamicinsulfat
hidromorfonklorid
levofloksacin
lorazepam
meropenem
mikafungin
morfinsulfat
norepinefrin bitartrat
kalijev klorid
vankomicinklorid

Niti jedan lijek koji nije naveden u gornjoj tablici ne smije se primjenjivati istodobno s lijekom Noxafil kroz istu intravensku liniju (ili kanilu).

Noxafil koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene pregledati kako bi se uočile eventualne čestice. Otopina lijeka Noxafil može biti bezbojna do blijedo žute boje. Varijacije boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Noxafil se ne smije razrjeđivati s:

Ringerovom otopinom s laktatom
5% glukozom s Ringerovom otopinom s laktatom
4,2% natrijevim bikarbonatom

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim medicinskim proizvodima osim onih navedenih u nastavku:

5%-tnom vodenom otopinom glukoze
 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida
 0,45%-tnom otopinom natrijeva klorida
 otopinom s 5% glukoze i 0,45% natrijeva klorida
 otopinom s 5% glukoze i 0,9% natrijeva klorida
 otopinom s 5% glukoze i 20 mEq kalijeve klorida

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju posakonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek ili ga davati svom djetetu jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Noxafil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Noxafil
3. Kako uzimati Noxafil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Noxafil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Noxafil i za što se koristi

Noxafil sadrži lijek koji se zove posakonazol. On pripada skupini lijekova koji se zovu „antimikotici“. Primjenjuje se za sprječavanje i liječenje velikog broja različitih gljivičnih infekcija.

Ovaj lijek djeluje tako što ubija ili zaustavlja rast nekih vrsta gljivica koje mogu uzrokovati infekcije.

Noxafil se može primjenjivati za liječenje sljedećih vrsta gljivičnih infekcija u djece od navršene 2 godine kada drugi antimikotici nisu djelovali ili ste ih morali prestati uzimati:

- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja antimikoticima amfotericinom B ili itraconazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Fusarium* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B ili kada se liječenje amfotericinom B moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama koje uzrokuju bolesti kromoblastomikozu i micetom, a koje se nisu poboljšale tijekom liječenja itraconazolom ili kada se liječenje itraconazolom moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama *Coccidioides* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti.

Ovaj se lijek također može primjenjivati za sprječavanje gljivičnih infekcija u djece od navršene 2 godine s visokim rizikom od dobivanja gljivične infekcije, kao što su:

- bolesnici čiji je imunološki sustav oslabljen zbog kemoterapije koju primaju za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS);
- bolesnici koji primaju visoke doze imunosupresiva nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Noxafil

Nemojte uzimati Noxafil

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na posakonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vi ili Vaše dijete uzimate: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, bilo koji lijek koji sadrži ergot alkaloida kao što su ergotamin ili dihidroergotamin ili statine kao što su simvastatin, atorvastatin ili lovastatin;
- ako ste tek započeli uzimati venetoklaks ili Vam se doza venetoklaksa za liječenje kronične limfocitne leukemije polako povećava.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Noxafil.

Za informacije o drugim lijekovima koji mogu imati međusobno djelovanje s lijekom Noxafil, pogledajte dio „Drugi lijekovi i Noxafil“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego Vi ili Vaše dijete uzmete Noxafil:

- ako ste Vi ili Vaše dijete ikada imali alergijsku reakciju na druge antimikotike kao što su ketokonazol, flukonazol, itraconazol ili vorikonazol;
- ako Vi ili Vaše dijete imate ili ste ikada imali tegobe s jetrom. Dok uzimate ovaj lijek, možda ćete morati raditi pretrage krvi;
- ako Vi ili Vaše dijete dobijete teški proljev ili povraćate, jer ta stanja mogu ograničiti učinkovitost ovog lijeka;
- ako Vi ili Vaše dijete imate promijenjen nalaz elektrokardiograma (EKG) koji pokazuje poremećaj koji se zove produljeni QTc-interval;
- ako Vi ili Vaše dijete imate slabost srčanog mišića ili zatajenje srca;
- ako Vi ili Vaše dijete imate vrlo spore otkucaje srca;
- ako Vi ili Vaše dijete imate poremećaj srčanog ritma;
- ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koji poremećaj razine kalija, magnezija ili kalcija u krvi;
- ako Vi ili Vaše dijete uzimate vinkristin, vinblastin ili druge „vinka alkaloida“ (lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka);
- ako uzimate venetoklaks (lijek koji se primjenjuje za liječenje raka).

Trebate izbjegavati izlaganje suncu tijekom liječenja. Važno je da područja kože izložena suncu zaštitite odgovarajućom odjećom i koristite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom jer Vam koža može biti osjetljivija na sunčeve ultraljubičaste zrake.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Noxafil.

Ako dobijete teški proljev ili povraćate dok uzimate Noxafil, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, jer to može narušiti ispravno djelovanje lijeka. Za više informacija pogledajte dio 4.

Noxafil želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju s hranom i pićem

Ovaj se lijek može uzeti s hranom ili bez nje.

Alkohol može utjecati na apsorpciju ovog lijeka.

Djeca

Noxafil se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Noxafil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Noxafil ako Vi ili Vaše dijete uzimate neki od sljedećih lijekova:

- terfenadin (primjenjuje se za liječenje alergija),
- astemizol (primjenjuje se za liječenje alergija),
- cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba),
- pimozid (primjenjuje se za liječenje simptoma Touretteovog sindroma i duševne bolesti),
- halofantrin (primjenjuje se za liječenje malarije),
- kinidin (primjenjuje se za liječenje poremećaja srčanog ritma).

Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do vrlo ozbiljnih promjena srčanog ritma.

- svi lijekovi koji sadrže ergot alkaloida, kao što su ergotamin ili dihidroergotamin koji se primjenjuju za liječenje migrena. Noxafil može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do jakog smanjenja krvotoka u prstima na rukama ili nogama i može izazvati njihova oštećenja;
- “statin” kao što je simvastatin, atorvastatin ili lovastatin koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- venetoklaks kada se koristi na početku liječenja određene vrste raka, kronične limfocitne leukemije.

Nemojte uzimati Noxafil ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja ovog lijeka.

Drugi lijekovi

Pročitajte gore navedeni popis lijekova koji se ne smiju uzimati dok Vi ili Vaše dijete uzimate Noxafil. Pored gore navedenih lijekova, postoje i drugi lijekovi koji nose rizik od nastanka poteškoća sa srčanim ritmom, koji se može povećati ako se uzimaju s lijekom Noxafil. Svakako obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje Vi ili Vaše dijete uzimate (na recept ili bez recepta).

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Noxafil jer povećavaju njegovu količinu u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Noxafil tako što smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifabutin i rifampicin (primjenjuju se za liječenje nekih infekcija). Ako već uzimate rifabutin, trebat ćete kontrolirati krvnu sliku i paziti na neke moguće nuspojave rifabutina.
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili primidon (primjenjuju se za liječenje ili sprječavanje napadaja).
- efavirenz i fosamprenavir, koji se koriste za liječenje HIV-infekcije.
- flukloksacilin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija).

Noxafil može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova jer može povećati količinu tih lijekova u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- vinkristin, vinblastin i drugi vinka alkaloidi (primjenjuju se za liječenje raka),
- venetoklaks (primjenjuje se za liječenje raka),
- ciklosporin (primjenjuje se tijekom ili nakon transplantacije),
- takrolimus i sirolimus (primjenjuju se tijekom ili nakon transplantacije),
- rifabutin (primjenjuje se za liječenje nekih infekcija),
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije, a zovu se inhibitori proteaze (uključujući lopinavir i atazanavir koji se primjenjuju s ritonavinom),
- midazolam, triazolam, alprazolam i drugi benzodiazepini (primjenjuju se kao sredstva za umirenje ili opuštanje mišića),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin ili drugi blokatori kalcijevih kanala (primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- digoksin (primjenjuje se za liječenje zatajenja srca),
- glipizid ili druge sulfonilureje (primjenjuju se za liječenje povišenog šećera u krvi)
- sve-trans-retinoična kiselina (ATRA), poznata još i kao tretinoin (koristi se za liječenje određenih vrsta raka krvi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Noxafil.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Noxafil.

Nemojte uzeti Noxafil ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio Vaš liječnik.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Noxafil, odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte dojit dok uzimate Noxafil. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Noxafil, možete osjetiti omaglicu, pospanost ili imati zamućen vid, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima i obratite se svom liječniku.

Noxafil sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Noxafil sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola (E420) po ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete ili primite ovaj lijek.

Noxafil sadrži propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 7 mg propilenglikola (E1520) po ml.

Noxafil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Noxafil

Nemojte prijeći s Noxafil želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju na Noxafil oralnu suspenziju ili obrnuto.

Uvijek dajte ovaj lijek svom djetetu točno onako kako Vam je rekao njegov liječnik ili ljekarnik.

Provjerite s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Za informacije o tome kako pripremiti i primijeniti dozu lijeka Noxafil pročitajte knjižicu s uputama za uporabu. Sačuvajte tu knjižicu i slijedite upute sadržane u njoj svaki put kad pripremate lijek. Ponesite knjižicu sa sobom pri posjetima djetetovu liječniku.
- Pobrinite se da Vam liječnik ili ljekarnik objasne kako pripremiti točnu dozu i dati je djetetu.
- Prašak za oralnu suspenziju mora se prije primjene pomiješati s priloženim otapalom. Lijek se mora dati djetetu unutar 30 minuta od pripreme.
- Za pripremu lijeka Noxafil smije se koristiti SAMO otapalo uključeno u pakiranje.
- Da bi se osigurala primjena točne doze, za pripremu i primjenu lijeka smiju se koristiti SAMO priložene štrcaljke s urezanim vrhom.
- Obavezno slijedite liječnikove upute. Liječnik će Vam reći trebate li prestati davati Noxafil svom djetetu i kada to trebate učiniti.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza za djecu u dobi od 2 do manje od 18 godina i tjelesne težine od 10 do 40 kg prikazana je u sljedećoj tablici.

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

Prvog se dana preporučena doza primjenjuje dvaput.

Nakon prvog dana preporučena se doza primjenjuje jedanput na dan.

U djece tjelesne težine > 40 kg preporučuje se primjena Noxafil tableta ako ih mogu progutati cijele.

Trajanje liječenja može ovisiti o vrsti infekcije ili o tome koliko dugo imunološki sustav ne radi pravilno, a liječnik ga može prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno. Nemojte mijenjati dozu ni režim liječenja prije savjetovanja s liječnikom koji je propisao lijek.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Noxafil nego što ste trebali

Ako mislite da ste Vi ili Vaše dijete uzeli previše lijeka Noxafil, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti Noxafil

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je ili je dajte svom djetetu čim se sjetite.
- Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uzimanjem lijeka prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - Vama ili Vašem djetetu možda će biti potrebno hitno liječenje:

- mučnina ili povraćanje, proljev
- znakovi tegoba s jetrom –oni uključuju žutu boju kože ili bjeloočnica, neobično tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, mučninu bez razloga, tegobe sa želucem, gubitak apetita ili neobičan umor ili slabost, povećanje vrijednosti jetrenih enzima na krvnim pretragama
- alergijska reakcija.

Druge nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj razine soli u tijelu koji se vidi na krvnim pretragama – znakovi uključuju osjećaj smetenosti ili slabosti
- neuobičajeni kožni osjeti, kao što su utrnulost, trnci, svrbež, žmarci, bockanje ili žarenje
- glavobolja
- niske razine kalija – vide se na krvnim pretragama

- niske razine magnezija – vide se na krvnim pretragama,
- povišen krvni tlak
- gubitak apetita, bol u želucu ili nadražen želudac, vjetrovi, suha usta, promjene osjeta okusa
- žgaravica (žarenje u prsištu koje se diže do grla)
- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) – zbog toga možete biti skloniji infekcijama i to se može vidjeti na krvnim pretragama
- vrućica
- slabost, omaglica, umor ili pospanost
- osip
- svrbež
- zatvor
- nelagoda u rektumu.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- anemija – znakovi uključuju glavobolju, osjećaj umora ili omaglicu, nedostatak zraka ili blijedilo i nisku razinu hemoglobina koja se vidi na krvnim pretragama
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što se vidi na krvnim pretragama – to može dovesti do krvarenja
- nizak broj leukocita, vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi na krvnim pretragama – zbog toga možete biti skloniji infekcijama
- visoki broj eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) – to može nastati ako imate upalu
- upala krvnih žila
- tegobe sa srčanim ritmom
- napadaji (konvulzije)
- oštećenje živaca (neuropatija)
- nepravilan srčani ritam – vidi se na elektrokardiogramu (EKG-u), palpitacije, usporen ili ubrzan rad srca, povišen ili snižen krvni tlak
- snižen krvni tlak
- upala gušterače (pankreatitis) – to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- prekid dotoka kisika u slezenu (infarkt slezene) - to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- jake tegobe s bubrežima – znakovi uključuju povećanu ili smanjenu količinu mokraće koja je drugačije boje nego obično
- visoke razine kreatinina u krvi – vidi se na krvnim pretragama
- kašalj, štucavica
- krvarenje iz nosa
- jaka, oštra bol u prsima pri udisanju (pleuralna bol)
- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- smanjen osjećaj osjetljivosti, osobito kože
- nevoljno drhtanje
- visoke ili niske razine šećera u krvi
- zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost
- ispadanje kose (alopecija)
- ranice u ustima
- drhtavica, opće loše osjećanje
- bol, križbolja ili bol u vratu, bol u rukama ili nogama
- zadržavanje vode (edemi)
- menstrualne tegobe (neuobičajeno vaginalno krvarenje)
- nesanica (insomnija)
- potpuna ili djelomična nemogućnost govora
- oticanje usta
- neuobičajeni snovi ili poteškoće sa spavanjem
- poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- upala sluznice

- začepljen nos
- otežano disanje
- nelagoda u prsima
- nadutost
- blaga do teška mučnina, povraćanje, grčevi i proljev čiji je uzročnik obično virus, bol u trbuhu
- podrigivanje
- osjećaj treme.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala pluća – znakovi uključuju nedostatak zraka i promjenu boje iskašljaja
- povišen krvni tlak u plućnim krvnim žilama (plućna hipertenzija), što može prouzročiti ozbiljno oštećenje pluća i srca
- krvni poremećaji poput neuobičajenog zgrušavanja krvi ili produljenog krvarenja,
- teške alergijske reakcije, uključujući rasprostranjeni osip u obliku mjehurića i ljuštenje kože
- mentalne tegobe, npr. čujete glasove ili vidite stvari koje nisu prisutne
- nesvjestica
- problemi s razmišljanjem ili govorom, nevoljni trzajni pokreti, osobito ruku, koje ne možete kontrolirati
- moždani udar – znakovi uključuju bol, slabost, utrnulost ili trnce u udovima
- slijepa ili tamna mrlja u vidnom polju
- zatajenje srca ili srčani udar, koji mogu dovesti do prestanka kucanja srca i smrti, tegobe sa srčanim ritmom uz iznenadnu smrt
- krvni ugrušci u nogama (duboka venska tromboza) – znakovi uključuju jaku bol ili oticanje nogu
- krvni ugrušci u plućima (plućna embolija) – znakovi uključuju nedostatak daha ili bol pri disanju
- krvarenje u želudac ili crijeva – znakovi uključuju povraćanje krvi ili krv u stolici
- blokada crijeva (opstrukcija crijeva), osobito završnog dijela tankog crijeva (ileum). Blokada sprječava da sadržaj crijeva prijeđe u debelo crijevo, a znakovi uključuju osjećaj nadutosti, povraćanje, teški zatvor, gubitak apetita i grčeve
- hemolitičko-uremijski sindrom, kada dolazi do razaranja crvenih krvnih stanica (hemoliza), koji može nastati sa ili bez zatajenja bubrega
- pancitopenija, nizak broj svih krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) što se vidi na krvnim pretragama
- velike ljubičaste mrlje na koži (trombotička trombocitopenijska purpura)
- oticanje lica ili jezika
- depresija
- dvoslike
- bol u dojka
- neispravan rad nadbubrežnih žlijezdi – to može uzrokovati slabost, umor, gubitak apetita, promjenu boje kože
- neispravan rad hipofize – to može uzrokovati niske razine nekih hormona koji utječu na funkciju muških odnosno ženskih spolnih organa
- tegobe sa sluhom
- pseudoaldosteronizam, koji uzrokuje visoki krvni tlak s niskom razinom kalija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- neki su bolesnici prijavili da su se nakon uzimanja lijeka Noxafil osjećali zbunjeno
- crvenilo kože

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Noxafil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove ili otapala bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Za informacije o tome kako pravilno zbrinuti preostali lijek pročitajte knjižicu s uputama za uporabu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Noxafil sadrži

Djelatna tvar je posakonazol. Jedna vrećica želučano otpornog praška za oralnu suspenziju za jednokratnu uporabu bjelkasti je do žuti prašak koji sadrži 300 mg posakonazola.

Drugi sastojak je: hipromeloza acetat sukcinat.

Otapalo sadrži sljedeće sastojke: pročišćenu vodu, glicerol (E422), metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, bezvodnu citratnu kiselinu (E330), ksantansku gumu (E415), natrijev citrat (E331), saharinnatrij (E954), mikrokristaličnu celulozu i karmelozu natrij, karagenan kalcijev sulfat trinatrijev fosfat (E407), otopinu sorbitola (E420), kalijev sorbat (E202), aromu *berry citrus sweet* (koja sadrži propilenglikol (E1520), vodu, prirodne i umjetne arome), emulziju protiv pjenjenja (koja sadrži polietilenglikol (E1521), oktametilciklotetrasiloksan, dekametilciklopentasiloksan i poli(oksi-1,2-etanediol), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi).

Kako Noxafil izgleda i sadržaj pakiranja

Noxafil želučano otporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju dolaze u pakiranju koje sadrži:

Pakiranje 1: Komplet sadrži 8 (PET/Al/LLDPE) vrećica za jednokratnu uporabu sigurnih za djecu, dvije (zelene) štrcaljke s urezanim vrhom volumena 3 ml, dvije (plave) štrcaljke s urezanim vrhom volumena 10 ml, dvije čaše za miješanje, jednu (HDPE) bocu s otapalom volumena 473 ml s polipropilenskim (PP) zatvaračem obloženim toplinski zavarenom zaštitnom folijom i jedan nastavak za bocu s otapalom.

Pakiranje 2: Kutija sa šest štrcaljki s urezanim vrhom volumena 3 ml (zelene boje) i šest štrcaljki s urezanim vrhom volumena 10 ml (plave boje).

Jedna vrećica za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg posakonazola, koji se mora suspendirati u 9 ml otapala da bi se dobilo ukupno 10 ml suspenzije čija konačna koncentracija iznosi približno 30 mg po ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}><{mjesec GGGG}>.

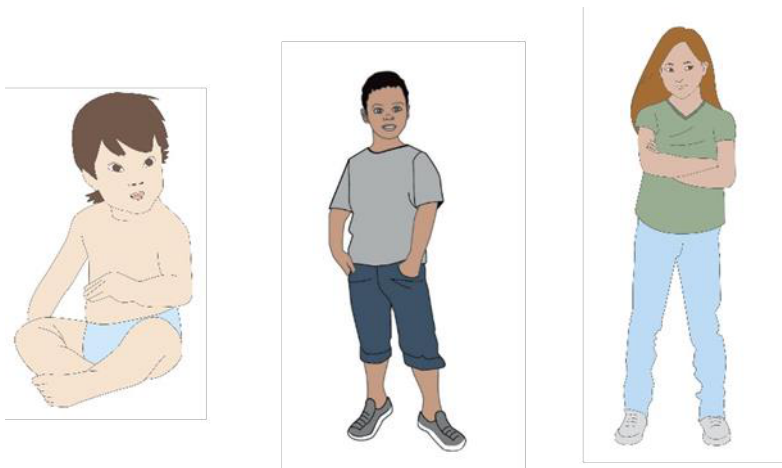
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Noxafil 300 mg želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju posakonazol

Upute za uporabu za njegovatelje djece



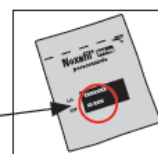
- **Važno je da s razumijevanjem pročitate ove upute za uporabu.**
- **Ponesite ovu knjižicu sa sobom pri posjetima djetetovu liječniku.**

Prije nego što počnete

- Prije nego što počnete, obavezno s razumijevanjem pročitate cijele ove upute. One se mogu razlikovati od uputa za lijekove koje ste prethodno koristili.
- Važno je da budete vrlo pažljivi pri svakom odmjeravanju.
- Prije primjene lijeka Noxafil provjerite sva 3 roka valjanosti. Rok valjanosti otisnut je na kutiji (Slika 1), vrećicama s lijekom Noxafil (Slika 2) i otapalu (Slika 3).
- Nemojte otvarati vrećice s lijekom Noxafil sve dok ne budete spremni za pripremu doze.



Slika 1



Slika 2



Slika 3

Napomena: U slučaju bilo kakvih pitanja obratite se liječniku ili ljekarniku.

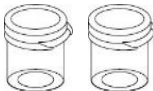
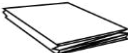
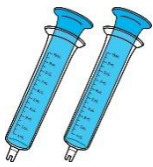
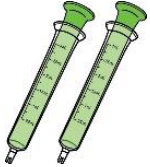
Prije nego što počnete

- Količina lijeka Noxafil koju trebate primijeniti ovisi o djetetovoj tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći točnu dozu za Vaše dijete. Obavezno odlazite na sve liječničke preglede da biste dobili nove informacije o doziranju kako Vam dijete bude raslo.
- U ovoj se knjižici objašnjava kako:
 - pripremiti Noxafil da biste dobili tekući oblik lijeka
 - odmjeriti točnu dozu štrcaljkom za usta
 - dati Noxafil djetetu
 - očistiti pribor

Napomena: Stavite dijete na sigurno mjesto. Trebat će Vam obje ruke za pripremu lijeka Noxafil. Prije pripreme lijeka Noxafil operite ruke sapunom i vodom.

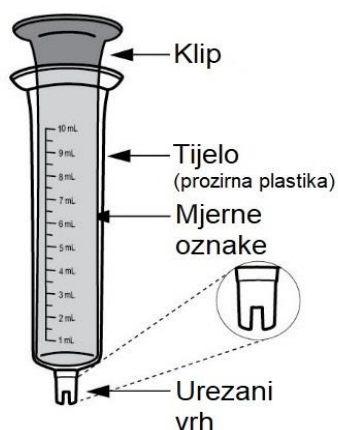
Napomena prije dodavanja lijeka Noxafil: Pobrinite se da ste Vi i Vaše dijete spremni. Ako ne primijenite lijek Noxafil unutar **30 minuta**, morat ćete ga baciti i krenuti ispočetka.

Sadržaj kompleta

- | | | | |
|--------------------------------------|---|--|---|
| • Kutija |  | • 2 čaše za miješanje |  |
| • Upute za uporabu (ova knjižica) | | • 8 vrećica Noxafil praška |  |
| • Uputa o lijeku |  | • Nastavak za bocu |  |
| • 4 štrcaljke (prikazane u nastavku) | | • Boca s otapalom za uporabu s lijekom Noxafil |  |
| |  | |  |
| | 2 plave štrcaljke (10 ml) | | 2 zelene štrcaljke (3 ml) |

Komplet sadrži dodatnu čašu i dodatan set štrcaljki za slučaj da se jedna izgubi ili ošteti. Nemojte koristiti oštećene čaše ili štrcaljke.

Upoznajte se sa štrcaljkama za usta



- Prije pripreme doze pregledajte dijelove štrcaljke i upoznajte se s načinom na koji se koriste.
 - U slučaju bilo kakvih pitanja o odmjeravanju tekućine štrcaljkom obratite se liječniku ili ljekarniku.
 - Provjerite je li klip potpuno utisnut u tijelo štrcaljke prije nego što počnete odmjeravati dozu.
-
- Pronađite mjernu oznaku koja odgovara količini otapala ili lijeka Noxafil koja Vam je potrebna.
 - Obavezno slijedite upute u ovoj knjižici za izbacivanje mjehurića zraka iz štrcaljke. **Mjehurići zraka mogu utjecati na količinu lijeka koju će dijete primiti.**

1. korak: Pripremite otapalo

Napomena: Noxafil se mora pripremiti s otapalom.

Nemojte miješati Noxafil s mlijekom, sokom ili vodom.



Pri prvom uporabi otapala:

- Otvorite bocu i skinite zaštitnu foliju. Po potrebi se poslužite škarama.
- Stavite nastavak za bocu na vrh boce tako da je rupica okrenuta prema gore.
- **Utisnite nastavak za bocu do kraja.**
- Utisnuti nastavak ostaje u boci.
- Vratite čep na bocu.

2. korak: Pripremite sav potreban pribor i položite ga na čistu površinu

Napomena: Stavite dijete na sigurno mjesto. Trebat će Vam obje ruke za pripremu lijeka Noxafil. Prije pripreme lijeka Noxafil operite ruke sapunom i vodom.



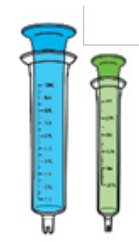
1 čaša za miješanje
(Skinite poklopac s čaše za miješanje povlačeći ga za jezičac.)



1 vrećica Noxafil praška



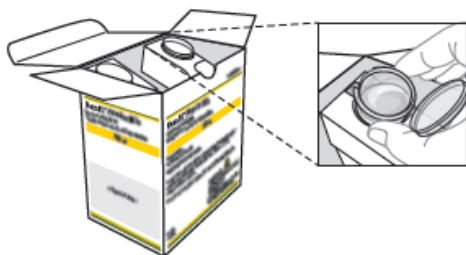
Otapalo



1 plava štrcaljka i 1 zelena štrcaljka
(Pripremite po jednu štrcaljku svake veličine, iako će Vam možda trebati samo jedna, ovisno o dozi.)



Škare
(Nisu dio kompleta: upotrijebite oštre višenamjenske ili kuhinjske škare.)

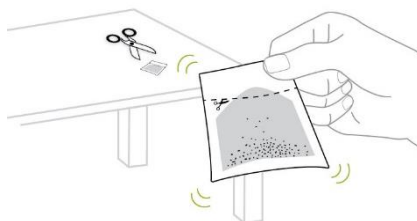


Kutija s lijekom Noxafil sadrži držač za čašu za miješanje, koji drži čašu nagnutom pri odmjeravanju doze.

3. korak: Dodajte Noxafil u čašu za miješanje

Napomena prije dodavanja lijeka Noxafil:

Pobrinite se da ste Vi i Vaše dijete spremni. Ako ne primijenite Noxafil unutar **30 minuta**, morat ćete ga baciti i krenuti ispočetka.



Slika 1

- Uzmite **1 vrećicu** lijeka Noxafil i protresite je tako da prašak padne na dno vrećice (Slika 1).

- Otvorite vrećicu škarama prateći isprekidanu liniju i istresite sav prašak u čašu za miješanje. Provjerite je li vrećica potpuno prazna (Slika 2).



Slika 2

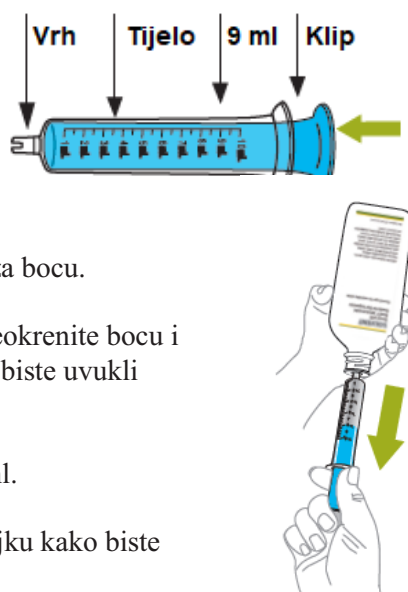
4. korak: Protresite bocu s otapalom



- Prije svake pripreme lijeka Noxafil dobro protresite otapalo.

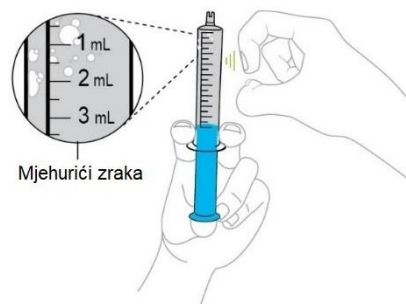
5. korak: Napunite plavu štrcaljku s 9 ml otapala

- Utisnite klip **plave** štrcaljke u tijelo štrcaljke sve do kraja.
- Skinite čep s boce s otapalom.
- Ugurajte urezani vrh štrcaljke u nastavak za bocu.
- Držeći štrcaljku pričvršćenom za bocu, preokrenite bocu i štrcaljku. Drugom rukom povucite klip da biste uvukli otapalo u štrcaljku.
- Zaustavite se kad dođete do oznake za 9 ml.
- Ponovno preokrenite bocu i izvadite štrcaljku kako biste provjerili odmjerenu količinu.

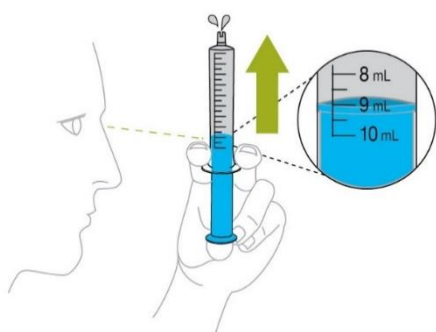


6. korak: Provjerite ima li mjehurića zraka

- Držite štrcaljku tako da je urezani vrh okrenut prema gore. Nježno lupnite štrcaljku prstom da bi se mjehurići zraka podigli na vrh.
- Polako pritisnite klip da izbacite zrak (Slika 1).



Slika 1



- Ponovno provjerite količinu otapala u štrcaljki. Ako je manja od 9 ml, ponovno ugurajte urezani vrh u bocu s otapalom i povlačite klip dok ne dođete do oznake za 9 ml (Slika 2).

Slika 2

7. korak: Dodajte 9 ml otapala Noxafil prašku



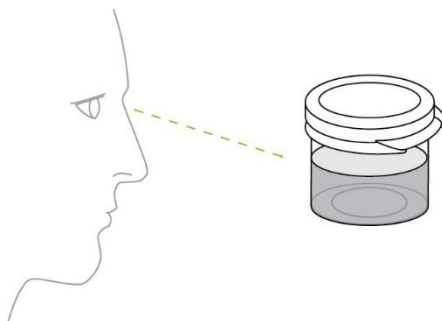
- Potisnite klip do kraja da biste 9 ml otapala dodali Noxafil prašku u čaši za miješanje.

8. korak: Promiješajte Noxafil

- Zatvorite čašu za miješanje poklopcem.
- Žustro tresite čašu 45 sekundi da biste promiješali Noxafil (Slika 1).



Slika 1



- Provjerite je li se prašak dobro promiješao. Ako nije, tresite čašu još neko vrijeme. Noxafil mora izgledati mutno i ne smije sadržavati grudice (Slika 2).

Slika 2

9. korak: Provjerite propisanu dozu

- Odmjerite dozu u mililitrima ("ml") koju je propisao liječnik.

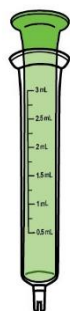
Napomena: Doza se može mijenjati pri svakom posjetu liječniku, pa se pobrinite da imate sve najnovije informacije. Obavezno odlazite na sve djetetove liječničke preglede kako bi Vaše dijete dobivalo točnu dozu.

10. korak: Odaberite štrcaljku koja Vam je potrebna

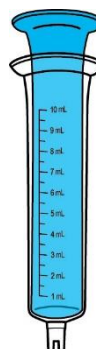
Napomena: Smiju se koristiti **samo** štrcaljke uključene u pakiranje.

Odaberite odgovarajuću štrcaljku za djetetovu dozu:

Za dozu od
1 ml do 3 ml
Zelena



Za dozu od
3 ml do 10 ml
Plava



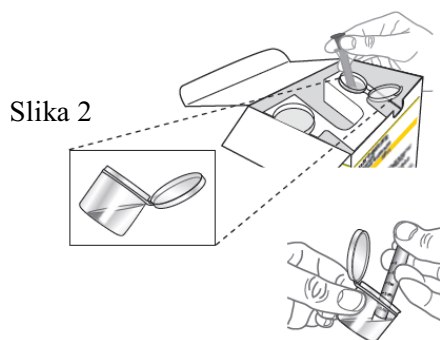
- Zatim pronađite oznaku za ml na štrcaljki koja odgovara dozi Vašeg djeteta.

11. korak: Odmjerite Noxafil

- Utisnite klip u dozirnu štrcaljku sve do kraja (Slika 1).
- Nagnite čašu služeći se rukom ili držačem za čašu za miješanje koji je priložen u kutiji lijeka Noxafil (Slika 2).
- Uronite urezani vrh dozirne štrcaljke u najdublji dio čaše s lijekom Noxafil i povucite klip (Slika 3).
- Zaustavite se kad dođete do linije koja odgovara propisanoj dozi.



Slika 1



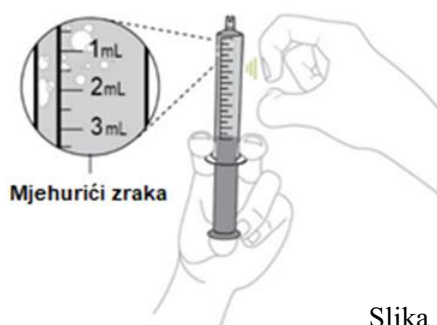
Slika 2

Slika 3

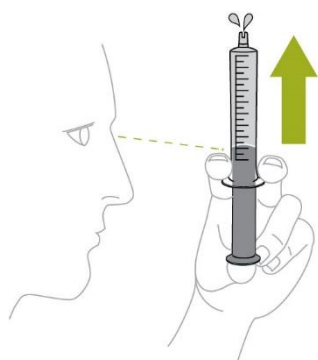
Napomena: Nećete upotrijebiti sav Noxafil. U čaši za miješanje ostat će određena količina lijeka.

12. korak: Provjerite ima li mjehurića zraka

- Držite štrcaljku tako da je urezani vrh okrenut prema gore. Nježno lupnite štrcaljku prstom da bi se mjehurići zraka podigli na vrh.
- Polako pritisnite klip da izbacite zrak (Slika 1).



Slika 1



Slika 2

- Ponovno provjerite količinu lijeka Noxafil u štrcaljki. Ako je manja od propisane doze, ponovno uronite urezani vrh u čašu s lijekom Noxafil i povlačite klip dok ne dođete do odgovarajuće oznake za dozu (Slika 2).

13. korak: Dajte djetetu Noxafil

- Nježno stavite štrcaljku djetetu u usta tako da urezani vrh dodiruje unutarnju stranu obraza.
- Polako pritišćite klip da biste primijenili dozu lijeka Noxafil. Važno je da dijete dobije cijelu dozu (u redu je ako u urezanom vrhu štrcaljke preostane mala količina lijeka).



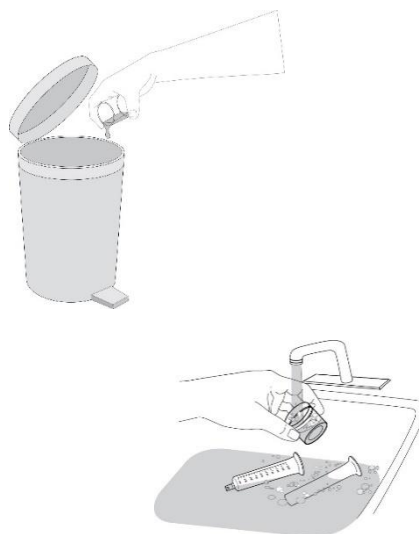
Napomena:

- Ako dijete povрати ili ispljune cijelu dozu unutar 15 minuta od uzimanja lijeka Noxafil, možete mu dati još jednu dozu. Ako se to dogodi, obavijestite liječnika ili ljekarnika.
- Koristite samo otapalo priloženo u pakiranju. Nemojte miješati Noxafil s mlijekom, sokom ili vodom.

14. korak: Očistite čašu i štrcaljke

Napomena: Štrcaljke i čaše za miješanje namijenjene su za višekratnu uporabu. Nemojte ih baciti sve dok ne potrošite sve vrećice s lijekom Noxafil. Ako se štrcaljke ne mogu oprati za ponovnu upotrebu, u pakiranju 2 priložene su dodatne štrcaljke.

- Izlijte preostali Noxafil iz čaše za miješanje u kantu za otpad. **Nemojte ga izliti u sudoper.**
- Izvucite klipove iz svih štrcaljki koje ste koristili.
- Ručno operite štrcaljke, klipove i čaše za miješanje toplom vodom i deterdžentom za pranje posuđa. **Nemojte ih prati u perilici posuđa.**
- Isperite ih vodom i ostavite da se osuše na zraku.
- Stavite sve na čisto i suho mjesto.



15. korak: Nakon što potrošite sve vrećice s lijekom Noxafil

- Nakon što potrošite posljednju vrećicu s lijekom Noxafil iz ove kutije, u boci će Vam ostati određena količina otapala. Bacite preostalo otapalo i sav pribor koji ste dobili u kompletu.