I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės.
5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra 10 mg natrio benzoato (E211).
5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 1,25 mg benzilo alkoholio.
5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra iki 24,75 mg propilenglikolio (E1520).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil geriamoji suspensija skirta gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):
- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia arba netoleruoja amfotericino B;
- pacientas serga itrakonazolui atsparia chromoblastomikoze ar micetoma arba netoleruoja itrakonazolo;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- burnos ir ryklės kandidoze, kaip pirmaeilis gydymas pacientų, kurie serga sunkia liga arba kurių sutrikęs imunitetas ir manoma, kad jų organizmas silpnai reaguos į įprastinį gydymą

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

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

Žiūrėkite Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui ir skrandyje neirių tablečių Preparato charakteristikų santraukas, kuriose pateikiama informacija apie jų vartojimą pirminiam invazinės aspergiliozės gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Noxafil geriamosios suspensijos ir Noxafil tablečių arba Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai nekeičiamumas

Noxafil geriamoji suspensija skirta vartoti tik suaugusiųjų populiacijai (≥ 18 metų). Vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų skirta kita farmacinė forma (Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai).

Geriamosios suspensijos ir tablečių arba skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai negalima keisti vienų kitais, kadangi skiriasi jų dozavimo dažnis, vartojimas valgio metu ir pasiekiama vaisto koncentracija kraujo plazmoje. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų rekomenduojamų dozių.

Dozavimas
Noxafil taip pat yra tiekiamas 100 mg skrandyje neirių tablečių, 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui bei 300 mg skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai forma. Noxafil tabletės įprastai užtikrina didesnę vaisto ekspoziciją plazmoje nei Noxafil geriamoji suspensija (skiriant tiek valgio metu, tiek ir nevalgius). Todėl tabletės yra tinkamesnė farmacinė forma nei geriamoji suspensija susidaryti optimaliai pozakonazolo koncentracijai plazmoje.

Rekomenduojamą dozę žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė suaugusiesiems priklauso nuo indikacijos

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

Ypatingos pacientų grupės

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

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

Vaikų populiacija
Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Vaikų populiacijai skirtos kitos dvi per burną vartojamos farmacinės formos (Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai bei Noxafil tabletės).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia gerai supurtyti.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

Vartoti kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

Kepenų funkcijos stebėsena
Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu. Pacientus, kuriems gydymo pozakonazolu metu sutrinka kepenų funkcijos rodikliai, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnis kepenų pažeidimas. Reikia atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (ypač kepenų fermentų ir bilirubino). Pozakonazolo vartojimą reikia nutraukti, jeigu atsiranda atitinkamų klinikinių požymių ir simptomų, rodančių, kad kepenų liga vystosi.

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

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

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

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

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

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

Toksinis venetoklakso poveikis
Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklaksu, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), flukloksacilinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas), efavirenzas ir cimetidinas
Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

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

Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija
Pozakonazolo vartojimas gali kelti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškimo riziką. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu vengtų būti saulėje be tinkamų apsauginių priemonių, pavyzdžiui, kūną dengiančių drabužių ir kremo nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*).

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

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

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

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Flukloksacilinas
Flukloksacilinas (CYP450 induktorius) gali sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje. Pozakonazolo vartojimo kartu su flukloksacilinu reikia vengti, nebent tikėtina nauda pacientui viršija galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

H_2 receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai
Kartu vartojamas cimetidinas (400 mg du kartus per parą) sukėlė antrinį pozakonazolo koncentracijos plazmoje (C_{max} ir AUC) sumažėjimą 39 %, nes sumažėjo jo absorbcija. Jei yra galimybė, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su H_2 receptorių antagonistais. Taip pat, vartojant 400 mg pozakonazolo su ezomeprazolu (40 mg kartą per parą), vidutinis C_{max} ir AUC atitinkamai sumažėjo 46 % ir 32 % palyginti su atitinkamais rodikliais vartojus vien tik 400 mg pozakonazolo. Jei įmanoma, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais.

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

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

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

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

HMG-CoA (hidroksimetilgliutarilkofermento A) reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)
Manoma, kad pozakonazolas gali žymiai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, metabolizuojamų CYP3A4 fermentų, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės

inhibitoriais derėtų nutraukti gydymo pozakonazolu metu, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas susijęs su rabdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

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

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

Sirolimuzas
Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (400 mg du kartus per parą 16 dienų), sirolimuzo (vieną kartą pavartojus 2 mg dozę) C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzo poveikiui paciento organizme nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus permainingas, nes pozakonazolo ekspozicija skirtingų pacientų organizme svyruoja. Kartu vartoti pozakonazolo ir sirolimuzo nerekomenduojama: jei tik įmanoma, tokio derinio reikia neskirti. Jei manoma, kad minėtų preparatų kartu vartoti būtina, gydymo pozakonazolu pradžioje sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant kitą vaisto dozę. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, atitinkamai koreguojant sirolimuzo dozę. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo koncentracijos, prieš skiriant kitą vaisto dozę, ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydomosios koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, gali tapti subterapine. Būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, būtų ties viršutine įprastinės terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir laboratorinių tyrimų bei audinių bioptato tyrimo duomenis.

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

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

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

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai
Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg dozė vartota kartą per parą 10 dienų) į veną vartoto midazolamo (0,05 mg/kg kūno svorio) ekspoziciją (AUC) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (200 mg du kartus per parą 7 dienas) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,3 karto ir 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,6 karto ir 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino atitinkamai 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (kai minėtų preparatų vartota kartu).
Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, pozakonazolo vartojant kartu su benzodiazepinais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (*pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas)*
Jeigu kartu vartojama pozakonazolo, rekomenduojama dažnai tikrinti, ar nėra su kalcio kanalų blokatoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų ir jų toksinio poveikio. Gali tekti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

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

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

All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas
Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydymo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

Venetoklaksas
12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso C_{max} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Žiūrėkite venetoklakso PCS.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

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

Vaisingumas
Pozakonazolas, vartojamas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (1,7 karto didesnė dozė už po 400 mg 2 kartus per parą vartojamą dozę, remiantis sveikų savanorių pusiausvyrine koncentracija kraujo plazmoje) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (2,2 karto didesnė dozė už po 400 mg 2 kartus per parą vartojamą dozę) doze, jų vaisingumo neveikė. Nėra klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2 400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šiuos sunkius nepageidaujamo poveikio reiškinius: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

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

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

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

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

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

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes, koncentratą infuziniam tirpalui bei skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai.
[§] žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Pozakonazolo geriamosios suspensijos poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – triazolų grupės sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai.
ATC kodas: J02A C04.

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

Mikrobiologija
Pozakonazolas *in vitro* veikė tokius mikroorganizmus: *Aspergillus* padermes (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* padermes (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ir *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys patvirtina, kad pozakonazolas veikia *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes, tačiau nepakanka klinikinių tyrimų duomenų pozakonazolo veiksmingumui prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinių grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum / S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

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

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus* spp.
Pozakonazolo *ECOFF* vertės, kuriomis natūrali populiacija išskiriama iš atsparumą įgijusių padermių, yra nustatytos taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF vertės:
- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l.

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

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

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

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

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais
Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti pozakonazolo ar kito vaistinio preparato veiksmingumo. Visgi iki šiol duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydomąjį poveikį, nėra.

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

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

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

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

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

	Pozakonazolo geriamoji suspensija		Išorinė kontrolinė grupė	
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Padermės Patvirtinta mikologiniu tyrimu *Aspergillus* padermės[1]	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
A. fumigatus	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
A. flavus	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
A. terreus	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
A. niger	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

[1] Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias padermes arba padermės nežinomos

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

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

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

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

Minėto tyrimo metu nustatytas klinikinio atsako dažnis pateikiamas toliau 4 lentelėje.
Pagal klinikinio atsako dažnį 14-ąją dieną ir praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos, pozakonazolas ne mažiau veiksmingas negu flukonazolas.

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

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

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

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)
Dviejuose klinikiniuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose profilaktikos tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

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

1899 klinikinio atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija

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

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

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi buvo gydomi.

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi gydomi.

1899 tyrimo duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl visų priežasčių buvo daug mažesnis [POS 49/304 (16 %), palyginti su FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Remiantis Kaplan ir Meier

duomenimis, išgyvenamumo iki 100-tosios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė buvo daug didesnė pacientams, kurie vartojo pozakonazolą. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių (P = 0,0354) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių (P = 0,0209) atvejus.

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

Vaikų populiacija
Vaikams negalima rekomenduoti tikslios pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės. Tačiau vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų buvo ištirti kitų pozakonazolo farmacinių formų (Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai; Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui) saugumas ir veiksmingumas. Papildoma informacija pateikiama šių farmacinių formų PCS.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

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

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

Eliminacija
Pozakonazolas lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) - 35 val. (svyruoja nuo 20 iki 66 val.). Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas nustatytas išmatose (77 % radioaktyvaus preparato dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyvaus preparato dozės). Mažesnė preparato dalis eliminuojama su šlapimu. Su šlapimu

išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant kartotines dozes, pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama per 7-10 dienų.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikų populiacija (< 18 metų)

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

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys

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

Rasė

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

Kūno masė

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo kūno masės. > 120 kg sveriantiems pacientams C_{av} sumažėja 25 %, o < 50 kg sveriantiems pacientams C_{av} padidėja 19 %.
Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas (n = 18, Cl_{cr} ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė. Taigi, dozės keisti nebūtina. Asmenų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas (n = 6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus [> 96 % KK (kintamumo koeficientas)], palyginti su kitose inkstų sutrikimų grupėse [< 40 % KK]. Visgi didelės sunkaus inkstų pažeidimo įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nelaukiama, nes tik maža jo dalis išsiskiria per inkstus, ir dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepasišalina.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas(A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis nei nustatytas AUC padidėjimas 60 %. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų atitinkamose grupėse. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės kraujo plazmos ekspozicijos, reikia būti atsargiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, kartotinės dozės neveikė beždžionių elektrokardiogramos, įskaitant QT ir QTc intervalų, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 4,6 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme susidarančią koncentraciją. Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, duodant kartotines dozes žiurkėms, echokardiografiškai širdies dekompensacijos požymių nenustatyta, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Žiurkėms ir beždžionėms nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 1,4 karto ir 4,6 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Simetikonas
Natrio benzoatas (E211)
Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Glicerolis
Ksantano lipai
Skystoji gliukozė
Titano dioksidas (E171)
Dirbtinė vyšnių skonio medžiaga, kurioje yra benzilo alkoholio ir propilenglikolio (E1520)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytos talpyklės – 3 metai.

Po pirmojo talpyklės atidarymo – 4 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri tabletė (tabletė).

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil skrandyje neirios tabletės yra skirtos gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- invazine aspergilioze.

Noxafil skrandyje neirios tabletės yra skirtos gydyti vyresnius kaip 2 metų ir daugiau kaip 40 kg sveriančius vaikus bei suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar intrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itrakonazolui atsparia liga arba itrakonazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

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

Noxafil skrandyje neirios tabletės taip pat yra skirtos grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti vyresniems kaip 2 metų ir daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams bei suaugusiems pacientams (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *HSCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Noxafil tablečių nekeičiamumas su Noxafil geriamąja suspensija

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

Dozavimas

Noxafil taip pat yra tiekiamas 40 mg/ml geriamosios, 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui bei 300 mg skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai forma. Noxafil tabletės įprastai užtikrina didesnę vaisto ekspoziciją plazmoje nei Noxafil geriamoji suspensija (skiriant tiek valgio metu, tiek ir nevalgius). Todėl tabletės yra yra tinkamesnė farmacinė forma susidaryti optimaliai pozakonazolo koncentracijai plazmoje.

Rekomenduojamos dozės vyresniems kaip 2 metų ir daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams bei suaugusiems pacientams yra pateiktos 1 lentelėje.

2 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria 40 kg arba mažiau, rekomenduojama per burną vartoti Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai farmacinę formą. Papildoma dozavimo informacija pateikiama skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai PCS.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė vyresniems kaip 2 metų ir daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams bei suaugusiems pacientams pagal indikaciją

Indikacija	**Dozė ir gydymo trukmė** (žr. 5.2 skyrių)
Invazinės aspergiliozės gydymas (tik suaugusiesiems)	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė – po 300 mg (tris tabletes po 100 mg arba 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletės po 100 mg arba 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę tabletėmis galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė yra 6-12 savaičių. Jei kliniškai reikalinga, intraveninį ir geriamąjį vartojimo būdus galima keisti vieną kitu.
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII) / Pacientai, kuriems diagnozuota GII, netoleruojantys gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletės po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletės po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos. Ūmine mieloleukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm^3.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikai įtakos neturi, todėl rekomenduojama dozės nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

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

Vaikų populiacija
Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.
Klinikinių duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

Vartoti kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Toksinis poveikis kepenims
Gydymo pozakonazolu metu yra pastebėtos kepenų reakcijos (pvz., nedaug arba vidutiniškai padidėjo ALAT, ASAT, šarminės fosfatazės ar bendrojo bilirubino koncentracija ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Nutraukus gydymą padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys įprastai sugrįždavo į buvusius, o kartais jie atsistatydavo ir nenutraukus gydymo. Yra pastebėta retų, dar sunkesnių ir pasibaigusių mirtimi, kepenų reakcijų.
Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolą skirti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

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

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

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

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

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

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

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

Toksinis venetoklakso poveikis
Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklaksu, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), flukloksacilinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenzas
Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicija plazmoje
Pozakonazolo koncentracija plazmoje pavartojus pozakonazolo tablečių paprastai yra didesnė nei susidaro pavartojus pazakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant kai kurių pozakonazolo tabletes vartojančių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių).

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

Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija
Pozakonazolo vartojimas gali kelti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškimo riziką. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu vengtų būti saulėje be tinkamų apsauginių priemonių, pavyzdžiui, kūną dengiančių drabužių ir kremo nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*).

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Flukloksacilinas
Flukloksacilinas (CYP450 induktorius) gali sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje. Pozakonazolo vartojimo kartu su flukloksacilinu reikia vengti, nebent tikėtina nauda pacientui viršija galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

H_2 receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai
Pozakonazolo tabletes vartojus kartu su antacidiniais vaistais, H_2 receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta. Pozakonazolo tabletes skiriant kartu su antacidiniais vaistais, H_2 receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, pozakonazolo tablečių dozės koreguoti nereikia.

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

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

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

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)
Pozakonazolas gali reikšmingai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais gydymo pozakonazolu metu reikia nutraukti, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su rabdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

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

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

Sirolimuzas
Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (16 dienų po 400 mg du kartus per parą), sirolimuzo (vienkartinės 2 mg dozės) C_{max} ir AUC padidėjo, atitinkamai,

vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzui paciento organizme nėra žinomas, bet tikėtina, kad dėl variabilios ekspozicijos pozakonazolu skirtingų pacientų organizme jis bus kintantis. Pozakonazolo skirti kartu su sirolimuzu nerekomenduojama, jeigu tik įmanoma, tokio derinio reikia vengti. Jeigu manoma, kad šį derinį skirti būtina, pradedant gydymą pozakonazolu sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant kitą dozę. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, o sirolimuzo dozę atitinkamai koreguoti. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo mažiausios koncentracijos (prieš skiriant kitą dozę) ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydomosios koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija (prieš skiriant kitą vaisto dozę), gali tapti subterapine. Dėl to būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, prieš skiriant kitą vaisto dozę, būtų ties viršutine įprastos terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus, laboratorinių tyrimų bei audinių bioptato tyrimo duomenis.

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

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

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

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai
Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vartota 200 mg dozė kartą per parą) ekspoziciją (AUC) į veną vartotu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC - 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC - 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį

galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).
Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu) kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas)
Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

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

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

All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas
Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydymo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

Venetoklaksas
12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso C_{max} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Žiūrėkite venetoklakso PCS.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu. Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2 400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

Pozakonazolo tabletės
Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 104 sveikais savanoriais ir 230 pacientų, įtrauktų į grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktikos klinikinį tyrimą.
Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir pozakonazolo tablečių saugumas įvertintas su 288 pacientais, įtrauktais į invazinės aspergiliozės gydymo klinikinį tyrimą, iš kurių 161 pacientui buvo skirtas koncentratas infuziniam tirpalui, o 127 pacientams buvo skirta tablečių farmacinė forma.

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

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

Pozakonazolo tablečių ir koncentrato infuziniam tirpalui saugumo savybės taip pat buvo ištirtos kontroliuojamo tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę. Ilgiausia invazinės aspergiliozės gydymo trukmė buvo panaši kaip ir tiriant geriamąją suspensiją gelbstinčiajam gydymui bei buvo ilgesnė nei tiriant tabletes ar koncentratą infuziniam tirpalui profilaktiniam gydymui.

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

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

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

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

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

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes, koncentratą infuziniam tirpalui bei skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai.
[§] žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Pozakonazolo tablečių perdozavusių pacientų gydymo patirties nėra.

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo dariniai.
ATC kodas: J02A C04.

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

Mikrobiologija
Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ir *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinių grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum / S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

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

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus spp.*
Pozakonazolo *ECOFF* dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:
- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l.

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

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

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

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

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

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių tyrimo gydant invazinę aspergiliozę santrauka
Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas pacientams gydant invazinę aspergiliozę buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą kontroliuojamą tyrimą (69 tyrimą), kuriame dalyvavo 575 pacientai su patvirtinta, tikėtina arba galima invazine grybelių sukelta infekcija pagal EORTC/MSG kriterijus.

Pacientams buvo skiriamas gydymas pozakonazolo (n = 288) koncentratu infuziniam tirpalui arba tabletėmis, skiriant po 300 mg dozę vieną kartą per parą (1-ąją dieną skiriant du kartus per parą). Palyginamosios grupės pacientams buvo skiriamas gydymas vorikonazolu (n = 287), jo leidžiant į veną ir 1-ąją dieną skiriant po 6 mg/kg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 4 mg/kg dozę du kartus per parą, arba šio vaistinio preparato skiriant per burną (1-ąją dieną skiriant po 300 mg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 200 mg dozę du kartus per parą). Gydymo trukmės mediana buvo 67 dienos (pozakonazolo grupėje) ir 64 dienos (vorikonazolo grupėje).

Ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat, ITT*) populiacijoje (kurią sudarė visi tiriamieji asmenys, gavę bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę) 288 pacientams buvo skirta pozakonazolo, o 287 pacientams buvo skirta vorikonazolo. Visos analizės (angl. *full analysis set, FAS*) populiacija yra visų ITT populiacijos tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nepriklausomu vertinimu buvo nustatyta patvirtinta ar tikėtina invazinė aspergiliozė: 163 asmenims buvo skirta pozakonazolo, o 171 asmeniui buvo skirta vorikonazolo. Mirtingumo dėl bet kokių priežasčių ir bendrojo klinikinio atsako rodmenys šiose dvejose populiacijose pateikiami atitinkamai 3 ir 4 lentelėse.

3 lentelė. Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę: mirtingumas dėl bet kokių priežasčių iki 42-osios dienos ir iki 84-osios dienos ITT ir FAS populiacijose

	Pozakonazolas		**Vorikonazolas**		
Populiacija	N	n (%)	N	n (%)	Skirtumas* (95 % PI)
Mirtingumas iki 42-osios dienos ITT populiacijoje	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mirtingumas iki 84-osios dienos ITT populiacijoje	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mirtingumas iki 42-osios dienos FAS populiacijoje	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mirtingumas iki 84-osios dienos FAS populiacijoje	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.

4 lentelė. Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę: bendrasis klinikinis atsakas 6-ąją savaitę ir 12-ąją savaitę FAS populiacijoje

	Pozakonazolas		**Vorikonazolas**		
Populiacija	N	Sėkmė (%)	N	Sėkmė (%)	Skirtumas* (95 % PI)
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 6-ąją savaitę	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 12-ąją savaitę	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Sėkmingas bendrasis klinikinis atsakas buvo apibrėžtas kaip išgyvenamumas su daliniu ar visišku atsaku. Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.					

Pozakonazolo tablečių jungiamųjų klinikinių tyrimų santrauka

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

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

Visų I dalies ir tam tikro II dalies pogrupio tiriamųjų mėginių serija farmakokinetikos tyrimams buvo renkama 1-ąją dieną ir nusistovėjus pusiausvyrai 8-ąją dieną. Dar daugiau, nusistovėjus pusiausvyrai pavieniai mėginiai FK tyrimams buvo imami likus kelioms dienoms iki kitos dozės vartojimo (C_{min}) iš didesnės tiriamųjų populiacijos. Remiantis C_{min} koncentracijos vidurkiu, prognozuojama vidutinė koncentracija (C_{AV}) galėtų būti apskaičiuota pagal 186 tiriamųjų, vartojusių 300 mg dozę, duomenis. C_{AV} pacientų organizme FK analizė nustatė, kad 81 % tiriamųjų, gydytų 300 mg per parą doze, pasiekė pastovią prognozuojamą C_{AV} tarp 500-2 500 ng/ml. Vieno tiriamojo (< 1 %) organizme prognozuojama C_{AV} buvo mažesnė nei 500 ng/ml, o 19 % tiriamųjų organizme prognozuojama C_{AV} buvo didesnė nei 2 500 ng/ml. Nusistovėjus pusiausvyrai, tiriamųjų vidutinė prognozuojama C_{AV} buvo 1 970 ng/ml.

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

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

	Pozakonazolo tabletė	**Pozakonazolo geriamoji suspensija**		
	Profilaktika esant ŪML ar KKLT Tyrimas 5615	**Profilaktika esant LTPŠ Tyrimas 316**	**Profilaktika esant neutropenijai Tyrimas 1899**	**Gydymas - Invazinė Aspergiliozė Tyrimas 0041**
	300 mg per parą (1-ąją dieną du kartus po 300 mg per parą)*	**po 200 mg tris kartus per parą**	**po 200 mg tris kartus per parą**	**po 200 mg keturis kartus per parą (hospitalizavus), vėliau po 400 mg du kartus per parą**
Kvartilis	**pC_{av} ribos (ng/ml)**	**C_{av} Range (ng/ml)**	**C_{av} Range (ng/ml)**	**C_{av} Range (ng/ml)**
Q1	442-1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1240-1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1719-2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Q4	2304-9523	1563 - 3650	734 - 2200	877 – 2010

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

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

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

Kaip parodyta 6 lentelėje, gydymo pabaigoje sėkmingas atsakas (visiškas ar dalinis pasveikimas) buvo stebėtas 42 % pozakonazolu gydytų pacientų, lyginant su 26 % išorinės kontrolinės grupės pacientų. Vis dėlto tai nebuvo prospektyvinis, atsitiktinių imčių ir kontroliuotas klinikinis tyrimas, todėl visus rezultatus su išorine kontrolės grupe lyginti reikia apdairiai.

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

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

[2] Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias rūšis arba rūšis nežinoma

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

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

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

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)
Dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuotuose profilaktikos klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

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

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

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis rasite 7 ir 8 lentelėse. Pozakonalozo profilaktiškai vartojusiems pacientams *Aspergillus* rūšių sukeltų infekcijų atvejų nustatyta mažiau, negu kontrolinės grupės pacientams.

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi gydyti.

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-osios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-osios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi gydyti.

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

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

Vaikų populiacija

Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties yra nedaug.
Invazinės aspergiliozės tyrimo metu trims 14-17 metų pacientams buvo skirtas gydymas pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui ir tabletėmis po 300 mg per parą (1-ąją dieną skiriant du kartus per parą, o vėliau kartą per parą).

Pozakonazolo (Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai; Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui) saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Pozakonazolo vartojimas šių amžiaus grupių pacientams pagrįstas tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų pozakonazolo tyrimų su suaugusiaisiais bei tyrimų su vaikais farmakokinetikos ir saugumo duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Tyrimų su vaikais metu nebuvo gauta jokių naujų saugumo signalų, susijusių su pozakonazolo vartojimu vaikams (žr. 4.8 skyrių).

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.

Duomenų nėra.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Labai riebiai pavalgiusių sveikų savanorių organizme po vienkartinės 300 mg pozakonazolo tablečių dozės išgėrimo $AUC_{0\text{-}72\ valandų}$ ir C_{max} buvo didesnės, lyginant su vartojimu nevalgius (atitinkamai, $AUC_{0\text{-}72\ valandų}$ 51 %, o C_{max} - 16 %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu, pozakonazolo C_{av} padidėja 20 %, kai jo skiriama valgio metu, lyginant su vartojimu nevalgius.

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

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

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

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

Eliminacija
Pozakonazolas po tabletės išgėrimo lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) - 29 valandos (svyruoja nuo 26 iki 31 valandos), o vidutinis menamas klirensas svyruoja nuo 7,5 iki 11 litrų per valandą. Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu

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

Farmakokinetika specialiose populiacijose
Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu buvo įvertinta pozakonazolo farmakokinetika ir numatytos pusiausvyrinės apykaitos pozakonazolo koncentracijos pacientams, kuriems buvo skirti pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui arba tabletės (1-ąją dieną skiriant po 300 mg du kartus per parą, o vėliau skiriant po 300 mg kartą per parą) invazinės aspergiliozės gydymui ir profilaktiniam invazinių grybelių sukeltų infekcijų gydymui.

9 lentelė. Pozakonazolo pusiausvyrinės apykaitos koncentracijų plazmoje numatytųjų reikšmių mediana (10-asis procentilis, 90-asis procentilis) populiacijos modeliavimo duomenimis pacientams, kuriems buvo skirti pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui arba tabletės po 300 mg dozę kartą per parą (1-ąją dieną skiriant po 300g du kartus per parą)

Schema	**Populiacija**	**C_{av} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**
Tabletės (nevalgius)	Profilaktinis gydymas	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Invazinės aspergiliozės gydymas	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentratas infuziniam tirpalui	Profilaktinis gydymas	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Invazinės aspergiliozės gydymas	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Pozakonazolo populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad pacientų rasė, lytis, inkstų nepakankamumas ir liga (vaistinio preparato skiriant profilaktikai ar gydymui) neturi kliniškai reikšmingos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija (< 18 metų)
Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties yra nedaug (n = 3).
Vaikams buvo ištirta pozakonazolo geriamosios suspensijos farmakokinetika. Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml). Jaunesnių kaip 8 metų vaikų farmakokinetikos duomenų nėra. Taip pat ir profilaktikos tyrimų duomenimis, nusistovėjus pusiausvyrai dešimties paauglių (13-17 metų) organizme vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_{av}) buvo panaši į C_{av} suaugusiųjų (≥ 18 metų) organizme.

Lytis
Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys
Saugumo skirtumų tarp jaunų ir geriatrinių pacientų iš esmės nepastebėta.

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo amžiaus. Pozakonazolo C_{av} paprastai yra panaši jauniems ir senyviems (≥ 65 metų) pacientams; tačiau labai senyviems pacientams (≥ 80 metų), C_{av} padidėja 11 %. Todėl labai senyvi pacientai (≥ 80 metų) turėtų būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.

Jaunų ir senyvų (≥ 65 metų) tiriamųjų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika buvo panaši.

Priklausomai nuo amžiaus nustatyti farmakokinetikos skirtumai nevertinami kaip kliniškai reikšmingi, todėl dozės koreguoti nereikia.

Rasė
Duomenų apie pozakonazolo tablečių farmakokinetiką skirtingų rasių pacientų organizme nepakanka.

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

Kūno masė
Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo kūno masės. > 120 kg sveriantiems pacientams C_{av} sumažėja 25 %, o < 50 kg sveriantiems pacientams C_{av} padidėja 19 %.
Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengva ir vidutinio sunkumo inkstų pažaida (n = 18; $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m^2) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė, todėl dozės keisti nereikia. Tiriamųjų, kuriems buvo sunki inkstų pažaida (n = 6; $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m^2), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus (KK (kintamumo koeficientas) > 96 %), lyginant su kitomis inkstų pažaidos grupėmis (KK < 40 %). Vis dėlto didelės sunkios inkstų pažaidos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nesitikima, nes tik maža jo dalis yra pašalinama per inkstus, todėl dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas.

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

Kepenų funkcijos sutrikimas
Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veikos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis, nei nustatytas bendrojo AUC padidėjimas 60 %. Atitinkamose grupėse pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje reikia būti atsargiems.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

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

Ikiklinikinio tyrimo metu labai jauniems šunims (nuo 2 iki 8 savaičių) suleidus į veną pozakonazolo, buvo stebėtas galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio padidėjimas, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais. Galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio skirtumo tarp kontrolės ir gydytų gyvūnų grupių po 5 mėnesių gydymo pertraukos nebebuvo. Neurologinių, elgesio ar raidos sutrikimų šunims su šiais radiniais nestebėta ir panašių smegenų pakitimų geriamojo pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 4 parų iki 9 mėnesių) arba intraveninio pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 10 iki 23 savaičių) nestebėta. Šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis
Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Silicio dioksidas dantims
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra 462 mg (20 mmol) natrio.
Kiekviename flakone yra 6680 mg ciklodekstrino (betadekso sulfobutileterio natrio druskos pavidale).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).
Skaidrus, bespalvis ar geltonas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- invazine aspergilioze.

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui yra skirtas gydyti vyresnius kaip 2 metų vaikus bei suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar intrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itrakonazolui atsparia liga arba itrakonazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

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

Noxafil koncentratas infuziniam tirpalui taip pat yra skirtas grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti vyresniems kaip 2 metų vaikams bei suaugusiems pacientams (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *HSCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Noxafil taip pat yra tiekiamas vartojimui per burną skirtomis farmacinėmis formomis (Noxafil 100 mg skrandyje neirių tablečių, 40 mg/ml geriamosios suspensijos forma bei 300 mg skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai). Farmacinę formą rekomenduojama keisti į vartojamą per burną iš karto, kai tik paciento būklė leidžia tai daryti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama dozė yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal indikaciją

Indikacija	**Dozė ir gydymo trukmė** (žr. 5.2 skyrių)
Invazinės aspergiliozės gydymas (tik suaugusiesiems)	Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė – po 300 mg (300 mg koncentrato infuziniam tirpalui arba po tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (300 mg koncentrato infuziniam tirpalui arba trys tabletės po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę tabletėmis galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė yra 6-12 savaičių. Jei kliniškai reikalinga, intraveninį ir geriamąjį vartojimo būdus galima keisti vieną kitu.
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII) / Pacientai, kuriems diagnozuota GII, netoleruojantys gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	**Suaugusiesiems:** Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg du kartus per parą, po to vartojama 300 mg vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
	Nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams: Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė – po 6 mg/kg (iki didžiausios po 300 mg dozės) du kartus per parą, po to vartojama 6 mg/kg (iki didžiausios po 300 mg dozės) vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	**Suaugusiesiems:** Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė - po 300 mg du kartus per parą, po to vartojama 300 mg vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos. Ūmine mieloleukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm^3.
	Nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams: Pirmąją parą vartojama įsotinamoji dozė – po 6 mg/kg (iki didžiausios po 300 mg dozės) du kartus per parą, po to

	vartojama 6 mg/kg (iki didžiausios po 300 mg dozės) vieną kartą per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos. Ūmine mieloleukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm^3.

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

Ypatingos pacientų grupės

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

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

Vaikų populiacija
Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.
Klinikinių duomenų nėra.
Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatyta saugumo problemų (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

Vartoti kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

Pacientų, kurių inkstų funkcija yra labai pažeista, stebėsena
Dėl ekspozicijos variabilumo pacientus, kurių inkstų veikla yra labai pažeista, reikia atidžiai stebėti dėl grybelinių infekcijų protrūkio (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

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

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

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

Prieš pradedant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina stebėti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyros sutrikimus ir juos atitinkamai koreguoti.
Vidutinė didžiausia koncentracija pacientų plazmoje (C_{max}) sulašinus pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui yra 4 kartus didesnė, nei vartojant geriamąją suspensiją. Padidėjusio poveikio QTc intervalui negalima atmesti. Ypač atsargiai patartina elgtis pozakonazolą lašinant į periferinę veną, nes rekomenduojamoji infuzijos trukmė 30 minučių C_{max} gali dar labiau padidinti.

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

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

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

Toksinis venetoklakso poveikis
Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklaksu, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), flukloksacilinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenzas
Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicija plazmoje
Pozakonazolo koncentracija plazmoje sulašinus į veną pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui įprastai yra didesnė, nei susidaro išgėrus pozakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant, kai kurių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių).

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

Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija
Pozakonazolo vartojimas gali kelti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškimo riziką. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu vengtų būti saulėje be tinkamų apsauginių priemonių, pavyzdžiui, kūną dengiančių drabužių ir kremo nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*).

Natris
Šio vaistinio preparato flakone yra 462 mg (20 mmol) natrio, tai atitinka 23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos.
Didžiausia šio vaistinio preparato paros dozė atitinka 46 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros natrio normos.
Noxafil 300 mg koncentrate infuziniam tirpalui yra daug natrio. Į tai ypatingai reikia atsižvelgti skiriant šio vaistinio preparato tiems, kuriems yra kontroliuojamas druskos kiekis maiste.

Ciklodekstrinas
Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 6680 mg ciklodekstrino.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

Flukloksacilinas
Flukloksacilinas (CYP450 induktorius) gali sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje. Pozakonazolo vartojimo kartu su flukloksacilinu reikia vengti, nebent tikėtina nauda pacientui viršija galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams
Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Pozakonazolo vartojant kartu su CYP3A4 substratais, ekspozicija jais gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Pozakonazolą kartu su į veną vartojamais CYP3A4 substratais patartina skirti atsargiai, be to, gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jeigu pozakonazolas yra skiriamas kartu su geriamaisiais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepriimtinos nepageidaujamos reakcijos, reikia

atidžiai stebėti CYP3A4 substratų koncentraciją plazmoje ir (arba) nepageidaujamas reakcijas ir, prireikus, koreguoti dozę.

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

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

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

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

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

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

Ciklosporinas
Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo vieną kartą per parą dozė padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti

jo dozę. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradedant pozakonazolu gydyti ciklosporiną jau vartojantį pacientą, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Minėtų vaistinių preparatų derinio vartojimo metu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai stebėti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

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

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

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai
Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vieną kartą per parą vartota 200 mg dozė) ekspoziciją (AUC) į veną leidžiamu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną leidžiamo midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC - 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto).
7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC - 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).
Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas)
Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

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

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

All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas
Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydymo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

Venetoklaksas
12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso C_{max} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Žiūrėkite venetoklakso PCS.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu. Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2 400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

Pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui
Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui saugumas įvertintas su 72 sveikais savanoriais ir 268 pacientais, įtrauktais į grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktikos klinikinį tyrimą. Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir pozakonazolo tablečių saugumas įvertintas su 288 pacientais, įtrauktais į invazinės aspergiliozės gydymo klinikinį tyrimą, iš kurių 161 pacientui buvo skirtas koncentratas infuziniam tirpalui, o 127 pacientams buvo skirta tablečių farmacinė forma.

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

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

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui saugumas yra įvertintas klinikinių tyrimų metu su 268 pacientais. Pacientai buvo įtraukti į pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui nepalyginamąjį farmakokinetikos ir saugumo tyrimą, kurio metu jis buvo skiriamas priešgrybelinei profilaktikai (tyrimas 5520). Vienuolikai pacientų buvo sulašintos vienkartinės 200 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozės, 21 pacientas buvo gydytas 200 mg paros doze (trukmės mediana 14 dienų), o 237 pacientai vartojo 300 mg paros dozę (trukmės mediana 9 dienos). Apie saugą vartojant ilgiau nei 28 dienas duomenų nėra. Saugos duomenų apie senyvus pacientus yra nedaug.

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

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

Pozakonazolo tablečių ir koncentrato infuziniam tirpalui saugumo savybės taip pat buvo ištirtos kontroliuojamo tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę. Ilgiausia invazinės aspergiliozės gydymo trukmė buvo panaši kaip ir tiriant geriamąją suspensiją gelbstinčiajam gydymui bei buvo ilgesnė nei tiriant tabletes ar koncentratą infuziniam tirpalui profilaktiniam gydymui.

Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui saugumas
Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui saugumas yra įvertintas 115 vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų skiriant profilaktiniam gydymui. Vaikams, kuriems buvo imunosupresija ir kuriems buvo nustatyta ar tikėtina neutropenija, buvo skiriamos 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg arba 6 mg/kg pozakonazolo dozės.

Nustatytos nepageidaujamos reakcijos iš esmės atitiko tikėtinas reakcijas onkologinėmis ligomis sergančių vaikų, kuriems skiriamas piktybinės ligos gydymas, populiacijoje arba suaugusiesiems nustatytą pozakonazolo saugumo pobūdį.

Dažniausiai gydymo metu nustatytos (> 2 %) nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (2,6 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (3,5 %) ir išbėrimas (2,6 %).

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

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	neutropenija
Nedažnas	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas
Retas	hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koaguliopatija, hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	alerginė reakcija
Retas	padidėjusio jautrumo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	
Retas	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas, pseudoaldosteronizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, apetito sumažėjimas, hipokaliemija, hipomagnemija
Nedažnas	hiperglikemija, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažnas	nenormalūs sapnai, sumišimo būsena, miego sutrikimas
Retas	psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	parestezija, svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, skonio jutimo sutrikimas
Nedažnas	traukuliai, neuropatija, hipestezija, drebulys, afazija, nemiga
Retas	insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulys
Akių sutrikimai	
Nedažnas	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas
Retas	dvejinimasis akyse, akipločio ištrūkis
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Retas	klausos pablogėjimas
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	ilgo QT intervalo sindromas[§], pokyčiai elektrokardiogramoje[§], palpitacijos, bradikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija
Retas	*torsade de pointes,* staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	hipertenzija
Nedažnas	hipotenzija, tromboflebitas, vaskulitas
Retas	plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažnas	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, nosies užgulimas, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas
Retas	plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas

Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	pykinimas
Dažnas	vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje
Nedažnas	pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio refliukso liga, burnos edema
Retas	kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	kepenų veiklos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT kiekio padidėjimas)
Nedažnas	kepenų ląstelių pažaida, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas
Retas	kepenų veiklos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	išbėrimas, niežulys
Nedažnas	burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos
Retas	Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Dažnis nežinomas	padidėjusio jautrumo šviesai reakcija[§]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažnas	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažnas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas, inkstų veiklos nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Retas	inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	mėnesinių sutrikimas
Retas	krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	karščiavimas, astenija, nuovargis
Nedažnas	edema, skausmas, šaltkrėtis, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaisto netoleravimas, nervingumas, infuzijos vietos skausmas, infuzijos vietos flebitas, infuzijos vietos trombozė gleivinės uždegimas
Retas	liežuvio edema, veido edema
Tyrimai	
Nedažnas	vaistinio preparato koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes, koncentratą infuziniam tirpalui bei skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai.
[§] žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

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

4.9 Perdozavimas

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui perdozavimo gydymo patirties nėra.

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo dariniai.
ATC kodas: J02A C04.

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

Mikrobiologija
Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ir *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinių grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum / S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

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

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus spp.*
Pozakonazolo *ECOFF* dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:
- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l.

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

Ribinės vertės
Pozakonazolo *EUCAST* MSK ribinės vertės (jautrus (S), atsparus (R)):
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l;
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.

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

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

Klinikinė patirtis

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

Į klinikinį tyrimą 5520 buvo įtraukti 279 tiriamieji, iš jų 268 buvo sulašinta bent viena pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozė. Norint vertinti vienakartinės pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozės toleravimą, sulašinus ją per centrinės venos prievadą buvo sudaryta 0 kohorta.
Tiriamosios populiacijos I ir II tiriamųjų kohortose buvo ŪML ar MDS sirgę pacientai, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija. I ir II kohortose buvo vertintos dvi skirtingo dozavimo grupės: 1-ąją dieną po 200 mg du kartus per parą ir toliau 200 mg vieną kartą per parą (I kohorta), arba 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą (II kohorta).

Tiriamosios populiacijos III kohorta buvo sudaryta iš: 1) ŪML ar MDS sirgusių pacientų, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija, arba 2) pacientų, kuriems buvo atlikta KKLT ir jie vartojo imunitetą slopinančius vaistinius preparatus ligos „transplantatas prieš šeimininką“ profilaktikai ar gydymui. Šių grupių pacientai jau buvo tirti pozakonazolo geriamosios suspensijos pagrindinio kontroliuoto klinikinio tyrimo metu. Remiantis I ir II kohortų farmakokinetikos ir saugumo rezultatais, visi III kohortos tiriamieji buvo gydyti pagal šią schemą: 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą.

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

Visų I ir II kohortų tiriamųjų mėginių serija farmakokinetikos tyrimams buvo renkama 1-ąją dieną ir nusistovėjus pusiausvyrai 14-ąją dieną, o III kohortos tiriamųjų – 10-ąją dieną. Ši serijinė farmakokinetikos analizė įrodė, kad 94 % tiriamųjų, gydytų 300 mg per parą doze, pasiekė pusiausvyrinę C_{AV} tarp 500-2 500 ng/ml. (C_{AV} buvo vidutinė pusiausvyrinė pozakonazolo koncentracija, apskaičiuota kaip AUC/dozavimo intervalas (24 valandų)). Tokia ekspozicija buvo pasirinkta remiantis žiniomis apie pozakonazolo geriamosios suspensijos farmakokinetiką ir farmakodinamiką. 300 mg per parą doze gydytų tiriamųjų organizme nusistovėjus pusiausvyrai vidutinė C_{AV} siekė 1 500 ng/ml.

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių tyrimo gydant invazinę aspergiliozę santrauka

Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas pacientams gydant invazinę aspergiliozę buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą kontroliuojamą tyrimą (69 tyrimą), kuriame dalyvavo 575 pacientai su patvirtinta, tikėtina arba galima invazine grybelių sukelta infekcija pagal EORTC/MSG kriterijus.

Pacientams buvo skiriamas gydymas pozakonazolo (n = 288) koncentratu infuziniam tirpalui arba tabletėmis, skiriant po 300 mg dozę vieną kartą per parą (1-ąją dieną skiriant du kartus per parą). Palyginamosios grupės pacientams buvo skiriamas gydymas vorikonazolu (n = 287), jo leidžiant į veną ir 1-ąją dieną skiriant po 6 mg/kg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 4 mg/kg dozę du kartus per parą, arba šio vaistinio preparato skiriant per burną (1-ąją dieną skiriant po 300 mg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 200 mg dozę du kartus per parą). Gydymo trukmės mediana buvo 67 dienos (pozakonazolo grupėje) ir 64 dienos (vorikonazolo grupėje).

Ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat, ITT*) populiacijoje (kurią sudarė visi tiriamieji asmenys, gavę bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę) 288 pacientams buvo skirta pozakonazolo, o 287 pacientams buvo skirta vorikonazolo. Visos analizės (angl. *full analysis set, FAS*) populiacija yra visų ITT populiacijos tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nepriklausomu vertinimu buvo nustatyta patvirtinta ar tikėtina invazinė aspergiliozė: 163 asmenims buvo skirta pozakonazolo, o 171 asmeniui buvo skirta vorikonazolo. Mirtingumo dėl bet kokių priežasčių ir bendrojo klinikinio atsako rodmenys šiose dvejose populiacijose pateikiami atitinkamai 3 ir 4 lentelėse.

3 lentelė. Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę: mirtingumas dėl bet kokių priežasčių iki 42-osios dienos ir iki 84-osios dienos ITT ir FAS populiacijose

	Pozakonazolas		**Vorikonazolas**		
Populiacija	N	n (%)	N	n (%)	Skirtumas* (95 % PI)
Mirtingumas iki 42-osios dienos ITT populiacijoje	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mirtingumas iki 84-osios dienos ITT populiacijoje	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mirtingumas iki 42-osios dienos FAS populiacijoje	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mirtingumas iki 84-osios dienos FAS populiacijoje	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.

4 lentelė. Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę: bendrasis klinikinis atsakas 6-ąją savaitę ir 12-ąją savaitę FAS populiacijoje

	Pozakonazolas		**Vorikonazolas**		
Populiacija	N	Sėkmė (%)	N	Sėkmė (%)	Skirtumas* (95 % PI)
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 6-ąją savaitę	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 12-ąją savaitę	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Sėkmingas bendrasis klinikinis atsakas buvo apibrėžtas kaip išgyvenamumas su daliniu ar visišku atsaku. Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.					

Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui pakeitimo klinikinio tyrimo santrauka

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai farmakokinetika ir saugumas buvo ištirti 115 vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų, atlikus ne atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, nuoseklaus dozės didinimo tyrimą (Tyrimą 097). Vaikams, kuriems buvo imunosupresija ir kuriems buvo nustatyta ar tikėtina neutropenija, buvo skiriamos 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg arba 6 mg/kg pozakonazolo dozės per parą (1-ąją dieną jas skiriant du kartus per parą). Visiems 115 tiriamųjų asmenų iš pradžių buvo skiriamas pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui mažiausiai 7 dienas, o vėliau 63 tiriamiesiems asmenims gydymas buvo pakeistas į skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai vartojimą. Vidutinė bendroji gydymo trukmė (vartojant pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai) visiems gydytiems tiriamiesiems asmenims buvo 20,6 dienos (žr. 5.2 skyrių).

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

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

Kaip parodyta 5 lentelėje, gydymo pabaigoje sėkmingas atsakas (visiškas ar dalinis pasveikimas) buvo stebėtas 42 % pozakonazolu gydytų pacientų, lyginant su 26 % išorinės kontrolinės grupės pacientų. Vis dėlto tai nebuvo prospektyvinis, atsitiktinių imčių ir kontroliuotas klinikinis tyrimas, todėl visus rezultatus su išorine kontrolės grupe lyginti reikia apdairiai.

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

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

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

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

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

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)
Dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuotuose profilaktikos klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

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

Atsitiktinių imčių, tyrėjui užslaptintu būdu atlikto klinikinio tyrimo „1899“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (po 200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (po 200 mg du kartus per parą), taikytu neutropeniją patiriantiems pacientams, kuriems dėl ūminės mieloleukemijos ar mielodisplazinio sindromo buvo taikyta citotoksinė chemoterapija. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu.

[3] Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias rūšis arba rūšis nežinoma

Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia gretutinė liga buvo naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (435 iš 602, (72 %)). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė buvo 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos proveržis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis rasite 6 ir 7 lentelėse. Pozakonalozo profilaktiškai vartojusiems pacientams *Aspergillus* rūšių sukeltų infekcijų atvejų nustatyta mažiau, negu kontrolinės grupės pacientams.

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi gydyti.

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

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

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.
a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienos.
c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-osios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-osios dienos nuo tyrimo pradžios.
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
e: Visi gydyti.

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

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

Vaikų populiacija
Vaikų gydymo pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui patirties yra nedaug.

Invazinės aspergiliozės tyrimo metu trims 14-17 metų pacientams buvo skirtas gydymas pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui ir tabletėmis po 300 mg per parą (1-ąją dieną skiriant du kartus per parą, o vėliau kartą per parą).
Pozakonazolo (Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai; Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui) saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Pozakonazolo vartojimas šių amžiaus grupių pacientams pagrįstas tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų pozakonazolo tyrimų su suaugusiaisiais bei tyrimų su vaikais farmakokinetikos ir saugumo duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Tyrimų su vaikais metu nebuvo gauta jokių naujų saugumo signalų, susijusių su pozakonazolo vartojimu vaikams (žr. 4.8 skyrių).

Noxafil saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.

Duomenų nėra.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Pasiskirstymas
Per 90 minučių sulašinus 300 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozę, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje baigiant infuziją buvo 3 280 ng/ml (74 % CV). Pozakonazolo farmakokinetika po vienkartinės ir kartotinių gydomųjų dozių (nuo 200 mg iki 300 mg) yra proporcinga dozei. Pozakonazolo pasiskirstymo tūris yra 261 litras, rodantis pasiskirstymą už kraujagyslių ribų.

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

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

Eliminacija
Pozakonazolas, sulašinus 300 mg pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui dozę, lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) - 27 valandos, o vidutinis menamas klirensas yra 7,3 litro per valandą. Išgėrus ^{14}C pozakonazolo geriamosios suspensijos, didžiausias

radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant 300 mg paros dozes (1-ąją dieną vartojus įsotinamąją dozę po 300 mg du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovėjo 6-ąją dieną.

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

Farmakokinetika specialiose populiacijose
Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu buvo įvertinta pozakonazolo farmakokinetika ir numatytos pusiausvyrinės apykaitos pozakonazolo koncentracijos pacientams, kuriems buvo skirti pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui arba tabletės (1-ąją dieną skiriant po 300 mg du kartus per parą, o vėliau skiriant po 300 mg kartą per parą) invazinės aspergiliozės gydymui ir profilaktiniam invazinių grybelių sukeltų infekcijų gydymui.

8 lentelė. Pozakonazolo pusiausvyrinės apykaitos koncentracijų plazmoje numatytųjų reikšmių mediana (10-asis procentilis, 90-asis procentilis) populiacijos modeliavimo duomenimis pacientams, kuriems buvo skirti pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui arba tabletės po 300 mg dozę kartą per parą (1-ąją dieną skiriant po 300g du kartus per parą)

Schema	**Populiacija**	**C_{av} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**
Tabletės (nevalgius)	Profilaktinis gydymas	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Invazinės aspergiliozės gydymas	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentratas infuziniam tirpalui	Profilaktinis gydymas	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Invazinės aspergiliozės gydymas	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Pozakonazolo populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad pacientų rasė, lytis, inkstų nepakankamumas ir liga (vaistinio preparato skiriant profilaktikai ar gydymui) neturi kliniškai reikšmingos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija (< 18 metų)
Vaikų invazinės aspergiliozės gydymo pozakonazolo koncentratu infuziniam tirpalui patirties yra nedaug (n = 3) (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Skiriant kartotines pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai dozes vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų, kuriems pasireiškė neutropenija, nustatyti vidutiniai farmakokinetikos rodmenys nurodyti 9 lentelėje. Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes pagal amžių ir jiems buvo paskirta 6 mg/kg (daugiausia 300 mg) pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai dozė kartą per parą (1-ąją dieną ši dozė buvo skirta du kartus per parą) (žr. 5.1 skyrių).

9 lentelė. Skiriant kartotines pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai 6 mg/kg dozes vaikams, kuriems pasireiškė arba buvo tikėtina neutropenija, nustatytų pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikos rodmenų geometrinių vidurkių (% geometrinio CV) santrauka

Amžiaus grupė	**Dozės tipas**	**N**	**$AUC_{0\text{-}24\ val.}$ (ng·val/ml)**	**C_{av}* (ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**	**T_{max}† (val.)**	**CL/F‡ (l/val.)**

Amžiaus grupė	Dozės tipas	N	$AUC_{0-24\ val.}$ (ng·val/ml)	C_{av}* (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	T_{max}† (val.)	CL/F‡ (l/val.)
Nuo 2 iki < 7 metų	IV	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
Nuo 7 iki 17 metų	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

IV = pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui; PFS = pozakonazolo skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai; $AUC_{0-24\ val.}$ = Koncentracijos plazmoje priklausomybės nuo laiko plotas nuo nulinio taško iki 24 val.; C_{max} = didžiausia stebėtoji koncentracija; C_{min} = mažiausioji stebėtoji koncentracija plazmoje; T_{max} = laikas iki didžiausios stebėtosios koncentracijos susidarymo; CL /F = menamas bendrasis klirensas iš organizmo.
* C_{av} = vidutinė koncentracija laike (t. y. $AUC_{0-24\ val.}$/24 val.)
† Mediana (min.-maks.)
‡ Klirensas (CL – IV farmacinei formai ir CL/F – PFS farmacinei formai)

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu, įvertinančiu pozakonazolo farmakokinetiką ir numanomą ekspoziciją vaikams, nustatyta, kad tikslinė ekspozicija pusiausvyrinės koncentracijos sąlygomis (t. y. vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_{av}) maždaug 1 200 ng/ml ir C_{av} ≥ 500 ng/ml) maždaug 90 % pacientų pasiekiama skiriant rekomenduojamą pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai dozę. Populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad C_{av} ≥ 500 ng/ml rodmuo 90 % vaikų, sveriančių bent 40 kg, pasiekiamas skiriant suaugusiųjų pozakonazolo skrandyje neirių tablečių dozę (1-ąją dieną skiriant po 300 mg du kartus per parą, o nuo 2-osios dienos skiriant po 300 mg vieną kartą per parą).

Pozakonazolo populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė vaikų populiacijoje rodo, kad pacientų amžius, lytis, inkstų funkcijos nepakankamumas ir etninė grupė neturi kliniškai reikšmingos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai.

Lytis
Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys
Saugumo skirtumų tarp jaunų ir geriatrinių pacientų iš esmės nepastebėta.

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo amžiaus. Pozakonazolo C_{av} paprastai yra panaši jauniems ir senyviems (≥ 65 metų) pacientams; tačiau labai senyviems pacientams (≥ 80 metų), C_{av} padidėja 11 %. Todėl labai senyvi pacientai (≥ 80 metų) turėtų būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.

Jaunų ir senyvų (≥ 65 metų) tiriamųjų organizme pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui farmakokinetika buvo panaši.

Priklausomai nuo amžiaus nustatyti farmakokinetikos skirtumai nevertinami kaip kliniškai reikšmingi, todėl dozės koreguoti nereikia.

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

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

Kūno masė
Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo kūno masės. > 120 kg sveriantiems pacientams C_{av} sumažėja 25 %, o < 50 kg sveriantiems pacientams C_{av} padidėja 19 %.
Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio.

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas
Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis, nei nustatytas bendrojo AUC padidėjimas 60 %. Atitinkamose grupėse pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje reikia būti atsargiems.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nepastebėta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

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

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

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

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

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

Ikiklinikinio tyrimo metu labai jauniems šunims (nuo 2 iki 8 savaičių) suleidus į veną pozakonazolo, buvo stebėtas galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio padidėjimas, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais. Galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio skirtumo tarp kontrolės ir gydytų gyvūnų grupių po 5 mėnesių gydymo pertraukos nebebuvo. Neurologinių, elgesio ar raidos sutrikimų šunims su šiais radiniais nestebėta ir panašių smegenų pakitimų geriamojo pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 4 parų iki 9 mėnesių) arba intraveninio pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 10 iki 23 savaičių) nestebėta. Šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Betadekso sulfobutilo natrio eteris (angl. *Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD))*
Dinatrio edetatas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Noxafil draudžiama skiesti:

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

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo instrukcija

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

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

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

Meropenemas
Mikafunginas
Morfino sulfatas
Norepinefrino bitartratas
Kalio chloridas
Vankomicino hidrochloridas

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiu kitu vaistiniu preparatu, išskyrus nurodytus toliau:

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/004 1 flakonas

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 300 mg pozakonazolo. Paruošus skrandyje neirią geriamąją suspensiją, jos koncentracija yra maždaug 30 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 0,28 mg/ml metilo parahidroksibenzoato (E218) ir 0,04 mg/ml propilo parahidroksibenzoato.
Šio vaistinio preparato 1 ml yra 47 mg sorbitolio (E420).
Šio vaistinio preparato 1 ml yra 7 mg propilenglikolio (E1520).
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai.
Beveik baltos ar geltonos spalvos milteliai.
Tirpiklis yra drumstas bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai yra skirti gydyti vyresnius kaip 2 metų vaikus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):
- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itrakonazolui atsparia liga arba itrakonazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

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

Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai taip pat yra skirti grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti vyresniems kaip 2 metų vaikams:
- pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukelianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *HSCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

Kaip vartoti pirminiam invazinės aspergiliozės gydymui, žiūrėkite Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui ir skrandyje neirių tablečių Preparato charakteristikų santrauką.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai nekeičiamumas su Noxafil geriamąja suspensija

Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai skirti tik vaikų populiacijai (< 18 metų). Suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) skirta kita farmacinė forma (Noxafil geriamoji suspensija).

Skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai ir geriamosios suspensijos negalima keisti vienų kitais, kadangi skiriasi šių farmacinių formų dozavimas. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų dozavimo rekomendacijų.

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

Dozavimas
Noxafil taip pat yra tiekiamas 40 mg/ml geriamosios suspensijos, 100 mg skrandyje neirių tablečių ir 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui forma.

Dozavimas nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams pateiktas 1 lentelėje.

Didžiausias dozės tūris, kurį galima paskirti naudojant 10 ml dozavimo švirkštą, yra 8 ml ruošiant vieną tiekiamą Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai paketėlį; tai atitinka didžiausią 240 mg dozę (t. y. rekomenduojamą dozę 40 kg sveriantiems pacientams). Vaikams, kurie sveria > 40 kg, rekomenduojama vartoti pozakonazolo tabletes, jeigu pacientas gali nuryti visą tabletę. Papildoma dozavimo informacija pateikiama tablečių PCS.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė vaikams (nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų) ir sveriantiems 10-40 kg

Kūno masė (kg)	Dozė (tūris)
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)

1-ąją dieną rekomenduojama dozė skiriama du kartus per parą.
Nuo 2-osios dienos rekomenduojama dozė skiriama vieną kartą per parą.

Gydymo trukmė
Pacientams, kuriems nustatyta atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII), arba pacientams, kuriems diagnozuota GII ir kurie netoleruoja gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais, gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Ūmine mieloleukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Noxafil nuo grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos reikia pradėti taikyti keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm^3. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikai įtakos neturi, todėl rekomenduojama dozės nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

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

Vaikų populiacija
Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.
Klinikinių duomenų nėra.

Vartojimo metodas
Vartoti per burną.
Dozę reikia suvartoti per burną per 30 minučių nuo suspensijos paruošimo.

Noxafil skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai būtina vartoti naudojant tiekiamus švirkštus įpjautu galiuku.
Skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai paruošimo bei vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir Vartojimo instrukcijose.

Noxafil skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

Vartoti kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Toksinis venetoklakso poveikis
Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklaksu, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), flukloksacilinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenzas
Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicija plazmoje
Pozakonazolo koncentracija plazmoje pavartojus pozakonazolo tablečių paprastai yra didesnė nei susidaro pavartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant kai kurių pozakonazolo

tabletes vartojančių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Didesnės ekspozicijos, vartojant pozakonazolo tabletes, saugumo duomenų šiuo metu yra nedaug.

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

Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija
Pozakonazolo vartojimas gali kelti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos pasireiškimo riziką. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu vengtų būti saulėje be tinkamų apsauginių priemonių, pavyzdžiui, kūną dengiančių drabužių ir kremo nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*).

Metilo parahidroksibenzoatas ir propilo parahidroksibenzoatas
Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato. Gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Sorbitolis
Šio vaistinio preparato 1 ml yra 47 mg sorbitolio (E420).
Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.
Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (ĮFN), šio vaisto vartoti negalima.

Propilenglikolis
Šio vaistinio preparato 1 ml yra 7 mg propilenglikolio (E1520).

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Flukloksacilinas
Flukloksacilinas (CYP450 induktorius) gali sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje. Pozakonazolo vartojimo kartu su flukloksacilinu reikia vengti, nebent tikėtina nauda pacientui viršija galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

H_2 receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai
Pozakonazolo tabletes vartojus kartu su antacidiniais vaistais, H_2 receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta. Pozakonazolo tabletes skiriant kartu su antacidiniais vaistais, H_2 receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, pozakonazolo tablečių dozės koreguoti nereikia.

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

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

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

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)
Pozakonazolas gali reikšmingai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais gydymo pozakonazolu metu reikia nutraukti, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su rabdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai
Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolo gali padidėti vinka

alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

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

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

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

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

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

papildymas pozakonazolu buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, sukeliamas nepageidaujamas reakcijas ir toksinį poveikį.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai
Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vartota 200 mg dozė kartą per parą) ekspoziciją (AUC) į veną vartotu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC - 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC - 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).
Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu) kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas)
Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

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

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

All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas
Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydymo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

Venetoklaksas
12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso C_{max} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Žiūrėkite venetoklakso PCS.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu. Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2 400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui saugumas
Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui saugumas yra įvertintas 115 vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų skiriant profilaktiniam gydymui.

Dažniausiai gydymo metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (2,6 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (3,5 %) ir išbėrimas (2,6 %).

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

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

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

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

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

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes, koncentratą infuziniam tirpalui bei skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai.
[§] žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai perdozavusių pacientų gydymo patirties nėra.

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo dariniai.
ATC kodas: J02A C04.

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

Mikrobiologija
Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ir *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinių grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum / S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

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

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus spp.*
Pozakonazolo *ECOFF* dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:
- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/l;
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l;
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l.

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

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

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

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

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

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai bei koncentrato infuziniam tirpalui pakeitimo klinikinio tyrimo santrauka
Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai farmakokinetika ir saugumas buvo ištirti 115 vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų, atlikus ne atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, nuoseklaus dozės didinimo tyrimą (Tyrimą 097). Vaikams, kuriems buvo imunosupresija ir kuriems buvo nustatyta ar tikėtina neutropenija, buvo skiriamos 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg arba 6 mg/kg pozakonazolo dozės per parą (1-ąją dieną jas skiriant du kartus per parą). Visiems 115 tiriamųjų asmenų iš pradžių buvo skiriamas pozakonazolo koncentratas infuziniam tirpalui mažiausiai 7 dienas, o vėliau 63 tiriamiesiems asmenims gydymas buvo pakeistas į skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai vartojimą. Vidutinė bendroji gydymo trukmė (vartojant pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai) visiems gydytiems tiriamiesiems asmenims buvo 20,6 dienos (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Pozakonazolo vartojimas šių amžiaus grupių pacientams pagrįstas tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų pozakonazolo tyrimų su suaugusiaisiais, tyrimų su vaikais farmakokinetikos ir saugumo duomenimis bei populiacijos farmakokinetikos modeliavimo duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Tyrimų su vaikais metu nebuvo gauta jokių naujų saugumo signalų, susijusių su pozakonazolo vartojimu vaikams (žr. 4.8 skyrių).

Noxafil saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti.

Duomenų nėra.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Absoliutus biologinis skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai prieinamumas yra maždaug 83 %. Suaugusiesiems paskyrus pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai po labai riebaus maisto, nebuvo nustatyta reikšmingo AUC pokyčio, bet nedaug (23-41 %) sumažėjo C_{max}. Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu, reikšmingos maisto įtakos biologiniam pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai

suspensijai prieinamumui nebuvo nustatyta vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Todėl skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai galima vartoti nepriklausomai nuo valgymo.

Nesitikima, kad pozakonazolo skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai vartojant kartu su vaistiniais preparatais, keičiančiais skrandžio pH ar skrandžio peristaltiką, reikšmingai pakistų pozakonazolo farmakokinetinė ekspozicija (tai pagrįsta panašumu su skrandyje neirių tablečių vartojimu).

Buvo atliktas *in vitro* suskaidymo tyrimas, siekiant įvertinti vartojamo alkoholio (5 %, 10 %, 20 % ir 40 %) įtaką Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai suskaidymui. Nustatyta, kad alkoholio terpėje *in vitro* pozakonazolas iš Noxafil neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai išsiskiria greičiau, o tai gali turėti įtakos pailginto atpalaidavimo savybėms.

Pasiskirstymas
Remiantis populiacijos FK duomenų modeliavimu, vaikams, kuriems skiriamos koncentrato infuziniam tirpalui arba skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai farmacinės formos, pozakonazolo centrinis pasiskirstymo tūris yra 112 litrų (santykinė standartinė paklaida 5,2 %). Daug pozakonazolo prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia prie serumo albuminų.

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

Eliminacija
Remiantis populiacijos FK duomenų modeliavimu, vaikams, kuriems skiriamos koncentrato infuziniam tirpalui arba skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai farmacinės formos, pozakonazolas lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo vidutinis klirensas yra 4,7 litro per valandą (santykinė standartinė paklaida 3,9 %), o atitinkamas pusinės eliminacijos laikas ($t_{½}$) – 24 valandos. Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vaikams vartojant vaistinio preparato skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai kartą per parą (1-ąją dieną vartojant du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovėjo 7-ąją dieną.

Farmakokinetika specialiose populiacijose
Vaikų populiacija (< 18 metų)
Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu, įvertinančiu pozakonazolo farmakokinetiką ir numanomą ekspoziciją vaikams, nustatyta, kad tikslinė ekspozicija pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (t. y. vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_{av}) maždaug 1 200 ng/ml ir C_{av} ≥ 500 ng/ml) maždaug 90 % pacientų pasiekiama skiriant rekomenduojamą pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui bei skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai dozę. Populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad C_{av} ≥ 500 ng/ml rodmuo 90 % vaikų, sveriančių bent 40 kg, pasiekiamas skiriant suaugusiųjų pozakonazolo skrandyje neirių tablečių dozę (1-ąją dieną skiriant po 300 mg du kartus per parą, o nuo 2-osios dienos skiriant po 300 mg vieną kartą per parą).

Pozakonazolo populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė vaikų populiacijoje rodo, kad pacientų amžius, lytis, inkstų nepakankamumas ir etninė grupė neturi kliniškai reikšmingos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai.
Esant inkstų veiklos sutrikimui, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kaip ir su kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais, kartotinių pozakonazolo dozių toksiškumo tyrimų metu buvo stebėtas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu. Toksinio

poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu buvo stebėtas antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

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

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

Ikiklinikinio tyrimo metu labai jauniems šunims (nuo 2 iki 8 savaičių) suleidus į veną pozakonazolo, buvo stebėtas galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio padidėjimas, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais. Galvos smegenų skilvelių išsiplėtimo dažnio skirtumo tarp kontrolės ir gydytų gyvūnų grupių po 5 mėnesių gydymo pertraukos nebebuvo. Neurologinių, elgesio ar raidos sutrikimų šunims su šiais radiniais nestebėta ir panašių smegenų pakitimų geriamojo pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 4 parų iki 9 mėnesių) arba intraveninio pozakonazolo vartojusiems jauniems šunims (nuo 10 iki 23 savaičių) nestebėta. Šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma.

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Hipromeliozės acetatas sukcinatas

Tirpiklis

Išgrynintas vanduo
Glicerolis (E422)
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Bevandenė citrinų rūgštis (E330)
Ksantano lipai (E415)
Natrio citratas (E331)
Sacharino natrio druska (E954)
Mikrokristalinė celiuliozė
Karmeliozės natrio druska
Karagenano kalcio sulfatas trinatrio fosfatas (E407)
Sorbitolio tirpalas (E420)
Kalio sorbatas (E202)
Citrusinių vaisių ir uogų skonį suteikianti medžiaga, kurios sudėtyje yra propilenglikolio (E1520), vandens, natūralių ir dirbtinių kvapiklių
Putojimą slopinanti emulsija, kurios sudėtyje yra polietilenglikolio (E1521), oktametil-ciklotetrasiloksano, dekametil-ciklopentasiloksano ir poli(oksi-1,2-etanediil), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Paruošus suspensiją: 30 minučių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai tiekiami pakuotėje, kurios sudėtis nurodyta toliau:

1 pakuotė: rinkinyje yra 8 vaikų sunkiai atidaromi vienkartiniai paketėliai (PET/aliuminio/LMTPE), du 3 ml (žalios spalvos) švirkštai įpjautu galiuku, du 10 ml (mėlynos spalvos) švirkštai įpjautu galiuku, dvi maišymo taurelės, vienas 473 ml tirpiklio buteliukas (DTPE) su polipropileno (PP) uždoriu, padengtu apsaugine folija, bei vienas tirpiklio buteliuko adapteris.

2 pakuotė: dėžutė su šešiais 3 ml (žalios spalvos) ir šešiais 10 ml (mėlynos spalvos) švirkštais įpjautu galiuku.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamios skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai paruošimo bei vartojimo instrukcijos pateikiamos vartojimo instrukcijų brošiūroje, kuri yra vaistinio preparato rinkinyje. Tėvams ir (arba) globėjams reikia nurodyti, kad perskaitytų vartojimo instrukcijų brošiūrą prieš pradėdami ruošti ir skirti Noxafil skrandyje neirius miltelius ir tirpiklį geriamajai suspensijai.

Kiekviename vienkartiniame paketėlyje yra 300 mg pozakonazolo, kuris praskiedžiamas 9 ml tirpiklio, kad būtų gauta 10 ml bendrojo tūrio suspensija, kurios galutinė koncentracija yra maždaug 30 mg/ml.

Pastaba. Ruošiant Noxafil reikia naudoti TIK rinkinyje esantį tirpiklį.

Pastaba. Siekiant užtikrinti, kad būtų paskirta teisinga dozė, vaistinio preparato paruošimui ir vartojimui reikia naudoti TIK tiekiamus švirkštus įpjautu galiuku. Švirkštų įpjautu galiuku konstrukcija apsaugo nuo suspensijos agregacijos vaistinio preparato paruošimo ir vartojimo metu.

Rinkinyje tiekiamus švirkštus įpjautu galiuku reikia naudoti skiriant Noxafil per enterinio maitinimo vamzdelį. Enterinio maitinimo vamzdelio dydį reikia parinkti pagal paciento ypatybes. Reikia naudoti tinkamų sudėtinių medžiagų enterinio maitinimo vamzdelį, kaip nurodyta lentelėje toliau.

Tipas	**Sudėtinė vamzdelio medžiaga**	**Vamzdelio dydis**
Gastrostomos vamzdelis	Poliuretanas	16 Fr ar didesnis
	Silikonas	14 Fr ar didesnis
Nazogastrinis vamzdelis	PVC*	12 Fr ar didesnis
	Poliuretanas	12 Fr ar didesnis

*PVC – polivinilchloridas

Vamzdelį reikia praplauti bent 10 ml vandens, siekiant užtikrinti, jog buvo suvartota visa Noxafil dozė ir kad būtų praplautas vamzdelis.

Suvartojus reikiamą vaistinio preparato tūrį, maišymo taurelėje likusios suspensijos negalima naudoti pakartotinai, ir ją būtina išmesti.

Dozę reikia suvartoti per burną per 30 minučių nuo suspensijos paruošimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą, tirpiklį ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/05/320/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<YYYY m. XX mėn.>

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

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

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

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra skystosios gliukozės, natrio benzoato (E 211), benzilo alkoholio, propilenglikolio (E 1520).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos.
Matavimo šaukštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Noxafil geriamosios suspensijos ir tablečių keisti vienos kita NEGALIMA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

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

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Noxafil geriamoji suspensija

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename suspensijos mililitre yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra skystosios gliukozės, natrio benzoato (E 211), benzilo alkoholio, propilenglikolio (E 1520).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

105 ml
geriamoji suspensija

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmesti po 4 savaičių. Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

24 skrandyje neirios tabletės
96 skrandyje neirios tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Noxafil geriamosios suspensijos ir tablečių keisti vienos kita NEGALIMA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

noxafil tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės
pozakonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/320/004 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

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

Noxafil 300 mg sterilus koncentratas
pozakonazolas
Praskiestą leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Žiūrėkite pakuotės lapelyje

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename paketėlyje yra 300 mg pozakonazolo. Paruošus skrandyje neirią geriamąją suspensiją, jos koncentracija yra maždaug 30 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Paruoštame preparate yra metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato, propilenglikolio (E1520) ir sorbitolio tirpalo (E420). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai

Dėžutėje yra pakuotė (1 pakuotė), kurioje yra 8 paketėliai, du 3 ml ir du 10 ml švirkštai įpjautu galiuku, dvi maišymo taurelės, vienas tirpiklio buteliukas ir vienas buteliuko adapteris, bei pakuotė (2 pakuotė), kurioje yra papildomi šeši 3 ml ir šeši 10 ml švirkštai įpjautu galiuku.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai ir Noxafil geriamosios suspensijos keisti vienų kitais NEGALIMA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Po paruošimo: skrandyje neirią geriamąją suspensiją būtina suvartoti per 30 minučių.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/05/320/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

noxafil 300 mg milteliai geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 1 pakuotė (iš 2) (BE MĖLYNOJO LANGELIO)
NOXAFIL 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
pozakonazolas

1 pakuotė (iš 2)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename paketėlyje yra 300 mg pozakonazolo. Paruošus skrandyje neirią geriamąją suspensiją, jos koncentracija yra maždaug 30 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Paruoštame preparate yra metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato, propilenglikolio (E1520) ir sorbitolio tirpalo (E420). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
Šioje pakuotėje yra: 8 paketėliai, du 3 ml ir du 10 ml švirkštai įpjautu galiuku, dvi maišymo taurelės, vienas tirpiklio buteliukas ir vienas buteliuko adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai ir Noxafil geriamosios suspensijos keisti vienų kitais NEGALIMA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Po paruošimo: skrandyje neirią geriamąją suspensiją būtina suvartoti per 30 minučių.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/05/320/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

noxafil 300 mg milteliai geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

NOXAFIL 300 mg skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai PAKETĖLIO ETIKETĖ

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

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
pozakonazolas

vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

TIRPIKLIO buteliuko, kurį reikia naudoti su Noxafil 300 mg skrandyje neiriais milteliais geriamajai suspensijai, ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noxafil tirpiklis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato, propilenglikolio (E1520) ir sorbitolio tirpalo (E420). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

473 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/05/320/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO) – 2 pakuotė (iš 2) – PAPILDOMI ŠVIRKŠTAI, skirti naudoti su Noxafil skrandyje neiriais milteliais ir tirpikliu geriamajai suspensijai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skirti naudoti tik su **Noxafil 300 mg** skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai rinkiniu

2 pakuotė (iš 2)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Šioje dėžutėje yra šeši 3 ml ir šeši 10 ml geriamieji dozavimo švirkštai įpjautu galiuku, įvynioti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/05/320/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Perskaitykite vartojimo instrukcijų brošiūrą, tiekiamą kartu su Noxafil 300 mg skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai rinkiniu.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Duomenys nebūtini.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

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

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

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Noxafil gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:
- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būkles chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Candida* grybelių sukeliamos anksčiau negydytos burnos ir ryklės infekcinės ligos (pienligė).

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliamos infekcinės ligos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:
- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

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

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

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

Gydymo metu turite vengti saulės spindulių. Svarbu pridengti saulės apšviečiamas odos vietas apsauginiais drabužiais ir naudoti kremą nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*), kadangi gali pasireikšti padidėjęs odos jautrumas ultravioletiniams (UV) saulės spinduliams.

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

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

Vartojimas vaikams
Noxafil geriamosios suspensijos negalima vartoti vaikams ir paaugliams (17 metų ir jaunesniems).

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

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:
- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);

- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

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

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradedamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

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

Kiti vaistai

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

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

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

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

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

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- venetoklaksas (vartojamas vėžiui gydyti),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimuzas ir sirolimuzas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *all-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

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

Noxafil vartojimas su maistu ir gėrimais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Kaip vartoti Noxafil

Noxafil geriamosios suspensijos nekeiskite Noxafil tabletėmis ar Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamąja suspensija (ir atvirkščiai), prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku, nes tokiu atveju veiksmingumas gali būti nepakankamas, o nepageidaujamų reakcijų pavojus - didesnis.

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

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

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

Indikacija	**Rekomenduojama dozė ir gydymo trukmė**
Atsparios grybelių sukeltos infekcinės ligos gydymas *(invazinė aspergiliozė, fuzariozė, chromoblastomikozė*	Rekomenduojama dozė yra 200 mg (vienas 5 ml šaukštas) vartojant keturis kartus per parą. Arba, jei gydytojas rekomendavo, galima vartoti 400 mg (du 5 ml šaukštus) du kartus per parą su sąlyga, kad abi

(micetoma), kokcidioidomikozė)	dozes vartosite kartu su maistu arba po valgio ar išgėrus maistinio gėrimo.
Pirminis pienligės gydymas	Pirmą gydymo dieną gerti 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) vieną kartą per parą. Kitas dienas gerti 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą.
Sunkios grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika	Gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) tris kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Noxafil dozę?
Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis
Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:
- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, badymą ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;

- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonus pojūtis išangėje.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jutimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jutimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis arba mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinės uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

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

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kai kurie Noxafil vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę;
- odos paraudimas.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Noxafil

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima užšaldyti.

Jeigu praėjus keturioms savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą atidarėte buteliuką, jame dar liko suspensijos, jos vartoti nebegalima. Gražinkite buteliuką su suspensijos likučiais į vaistinę.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

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

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

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

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

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

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

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 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

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 100 mg skrandyje neirios tabletės
pozakonazolas

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

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

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

Noxafil gali būti vartojamas suaugusiems pacientams gydyti *Aspergillus* genties grybelių sukeltas grybelines infekcines ligas.

Noxafil gali būti vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų, sveriantiems daugiau kaip 40 kg, gydyti šias grybelines infekcines ligas:
- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar intrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būkles chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliamos infekcinės ligos profilaktikai suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų, sveriantiems daugiau kaip 40 kg, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:
- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

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

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

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

Gydymo metu turite vengti saulės spindulių. Svarbu pridengti saulės apšviečiamas odos vietas apsauginiais drabužiais ir naudoti kremą nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*), kadangi gali pasireikšti padidėjęs odos jautrumas ultravioletiniams (UV) saulės spinduliams.

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

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

Vartojimas vaikams
Noxafil negalima duoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

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

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:
- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);

- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Noxafil gali didinti toliau išvardytų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:
- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradedamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

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

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

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

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:
- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas (vartojami traukuliams gydyti ar jiems išvengti);
- efavirenzas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui;
- flukloksacilinas (bakterinėms infekcijoms gydyti vartojamas antibiotikas).

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:
- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- venetoklaksas (vartojamas vėžiui gydyti),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimuzas ir sirolimuzas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *all-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Prieš pradedant vartoti Noxafil, pasakykite savo gydytojui, jei esate ar manote, kad esate nėščia.

Jeigu esate nėščia, nevartokite Noxafil, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.
Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Noxafil turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.
Jeigu pastojote vartodama Noxafil, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

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

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

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

3. Kaip vartoti Noxafil

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

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

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

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Noxafil dozę?
Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis
Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:
- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, badymą ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonus pojūtis išangėje.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jutimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jutimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;

- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinių uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpulys;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiama, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;

- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai;
- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- kai kurie Noxafil vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę;
- odos paraudimas.

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

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

5. Kaip laikyti Noxafil

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis
- Veiklioji Noxafil medžiaga yra pozakonazolas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozės acetatas sukcinatas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E 463), silicio dioksidas dantims, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E 171), talkas ir geltonasis geležies oksidas (E 172).

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

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

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pozakonazolas

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

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

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

Noxafil gali būti vartojamas suaugusiems pacientams gydyti *Aspergillus* genties grybelių sukeltas grybelines infekcines ligas.

Noxafil gali būti vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų gydyti šias grybelines infekcines ligas:
- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar intrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būkles chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliamos infekcinės ligos profilaktikai suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:
- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Noxafil

Noxafil vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

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

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

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

Gydymo metu turite vengti saulės spindulių. Svarbu pridengti saulės apšviečiamas odos vietas apsauginiais drabužiais ir naudoti kremą nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*), kadangi gali pasireikšti padidėjęs odos jautrumas ultravioletiniams (UV) saulės spinduliams.

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

Vartojimas vaikams
Noxafil negalima skirti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

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

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:
- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichinės ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

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

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradedamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

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

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

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

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil realųjį veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:
- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutino, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas (vartojami traukuliams gydyti ar jiems išvengti);
- efavirenzas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui;
- flukloksacilinas (bakterinėms infekcijoms gydyti vartojamas antibiotikas).

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:
- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga);
- venetoklaksas (vartojamas vėžiui gydyti);
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu);
- takrolimuzas ir sirolimuzas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu);
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos);
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru);
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai);
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis);
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas);
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *all-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia ar manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
Jeigu esate nėščia, nevartokite Noxafil, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.
Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Noxafil turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.
Jeigu pastojote vartodama Noxafil, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

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

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

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

Noxafil sudėtyje yra ciklodekstrino
Viename šio vaisto flakone yra 6680 mg ciklodekstrino.

3. Kaip vartoti Noxafil

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

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

Rekomenduojama dozė vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų yra po 6 mg/kg (iki didžiausios 300 mg dozės) du kartus per parą pirmąją dieną, o po to kitomis dienomis – 6 mg/kg (iki didžiausios 300 mg dozės) vieną kartą per parą.

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

Noxafil 300 mg koncentratą infuziniam tirpalui visada paruoš ir Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.
Noxafil bus Jums sulašinamas:
- per plastmasinį vamzdelį, įstumtą į Jūsų veną (intravenine infuzija);
- įprastai per 90 minučių.

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

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, tokie kaip nutirpimas, dilgsėjimas, šliaužiojimo oda pojūtis, badymas ar deginimas;
- patinimas, paraudimas ar skausmingumas išilgai venos, į kurią buvo lašinamas Noxafil;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis kraujyje (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonus pojūtis išangėje.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jutimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies ritmas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jutimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- kraujospūdžio sumažėjimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;

- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros skausmas ar sprando skausmas, skausmas rankose ar kojose;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas miegoti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinės patinimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas;
- injekcijos vietos uždegimas ar skausmas.

<u>Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):</u>
- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpulys;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiama, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;

- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- didelės violetinės dėmės odoje (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai;
- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- kai kurie pacientai pranešė, kad po Noxafil vartojimo jautėsi sumišę;
- odos paraudimas.

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

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

5. Kaip laikyti Noxafil

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruoštą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat po praskiedimo. Jeigu jis nedelsiant nesulašinamas, ne ilgiau kaip 24 valandas gali būti laikomas šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis vaistas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui, o nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra pozakonazolas. Kiekviename flakone yra 300 mg pozakonazolo.
- Pagalbinės medžiagos: betadekso sulfobutilo natrio eteris, dinatrio edetatas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

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

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

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

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

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo instrukcija

- Leiskite atšaldytam Noxafil flakonui sušilti iki kambario temperatūros.
- Laikydamiesi aseptikos, perkelkite 16,7 ml pozakonazolo koncentrato į intraveninio tirpalo maišelį arba buteliuką, kuriame yra 150-283 ml maišymui tinkamo skiediklio (žr. toliau

pateikiamą skiediklių sąrašą; skiediklio tūris priklauso nuo reikiamos galutinės koncentracijos, kuri turi būti ne mažesnė kaip 1 mg/ml ir ne didesnė kaip 2 mg/ml).

- Lėtai, maždaug per 90 minučių, sulašinkite į veną per centrinės venos prievadą, įskaitant centrinės venos kateterį ar periferinėje venoje esantį centrinį kateterį (PICC). Noxafil koncentrato infuziniam tirpalui negalima suleisti boliusu.
- Jeigu centrinėje venoje kateterio nėra, vieną dozę galima sulašinti per periferinės venos kateterį praskiedus vaistinį preparatą tiek, kad jo koncentracija būtų maždaug 2 mg/ml. Lašinant per periferinės venos kateterį, infuzijos trukmė turi būti maždaug 30 minučių.
  Pastaba: Klinikinių tyrimų metu kartotinės periferinės infuzijos, sulašintos į tą pačią veną, sukėlė infuzijos vietos reakcijas (žr. 4.8 skyrių).
- Noxafil yra skirtas vienkartiniam vartojimui.

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

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

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Noxafil draudžiama skiesti:

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

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiu kitu vaistiniu preparatu, išskyrus nurodytus toliau:

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba skirti vaistą Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Noxafil ir kam jis vartojamas

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

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

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų Noxafil gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:
- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būkles chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliamos infekcinės ligos profilaktikai suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 2 metų, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:
- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Noxafil

Noxafil vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs vartojate arba Jūsų vaikas vartoja terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Gydymo metu turite vengti saulės spindulių. Svarbu pridengti saulės apšviečiamas odos vietas apsauginiais drabužiais ir naudoti kremą nuo saulės su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi (angl. *sun protection factor, SPF*), kadangi gali pasireikšti padidėjęs odos jautrumas ultravioletiniams (UV) saulės spinduliams.

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

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

Vartojimas vaikams

Noxafil negalima duoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai vartojimas su maistu ir gėrimais

Šį vaistą galima vartoti valgio metu ar nevalgius.
Vartojamas alkoholis gali įtakoti šio vaisto absorbciją.

Kiti vaistai ir Noxafil

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

Nevartokite Noxafil, jeigu vartojate arba Jūsų vaikas vartoja bet kurio iš šių vaistų:
- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Noxafil gali didinti toliau išvardytų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:
- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Noxafil gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradedamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

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

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

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

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Noxafil veiksmingumą, sumažindami Noxafil kiekį Jūsų kraujyje:
- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas (vartojami traukuliams gydyti ar išvengti);
- efavirenzas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui;
- flukloksacilinas (bakterinėms infekcijoms gydyti vartojamas antibiotikas).

Noxafil galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:
- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- venetoklaksas (vartojamas vėžiui gydyti),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimuzas ir sirolimuzas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *all-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

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

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

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

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

Noxafil sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato
Šio vaisto sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato. Gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Noxafil sudėtyje yra sorbitolio
Šio vaisto 1 ml yra 47 mg sorbitolio (E420).
Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (ĮFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Noxafil sudėtyje yra propilenglikolio
Šio vaisto 1 ml yra 7 mg propilenglikolio (E1520).

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

3. Kaip vartoti Noxafil

Noxafil skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai nekeiskite Noxafil geriamąja suspensija (ir atvirkščiai).

Visada skirkite šį vaistą Jūsų vaikui tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

- Informacija apie tai, kaip paruošti ir paskirti Noxafil dozę, pateikiama Vartojimo instrukcijų brošiūroje. Pasilikite šią brošiūrą ir kiekvieną kartą, kai ruošiate vaistą, vadovaukitės joje pateikiamomis instrukcijomis. Turėkite šią brošiūrą Jūsų vaiko vizitų pas gydytoją metu.
- Įsitikinkite, kad gydytojas arba vaistininkas Jums paaiškino, kaip paruošti ir paskirti vaikui tinkamą dozę.
- Prieš vartojimą miltelius geriamajai suspensijai būtina sumaišyti su tiekiamu tirpikliu. Vaisto būtina duoti vaikui per 30 minučių nuo paruošimo.
- Ruošiant Noxafil reikia naudoti TIK rinkinyje tiekiamą tirpiklį.
- Siekiant užtikrinti, kad bus paskirta tinkama dozė, vaisto paruošimui ir vartojimui reikia naudoti TIK tiekiamus švirkštus įpjautu galiuku.
- Būtina laikytis gydytojo pateiktų nurodymų. Gydytojas Jums pasakys, jeigu reikės nustoti duoti Noxafil Jūsų vaikui ir kada tai reikės padaryti.

Kiek vartoti
Rekomenduojama dozė vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems 10-40 kg, nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Kūno masė (kg)	Dozė (tūris)
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)

1-ąją dieną rekomenduojama dozė skiriama du kartus per parą.
Nuo 2-osios dienos rekomenduojama dozė skiriama vieną kartą per parą.
Vaikams, kurie sveria > 40 kg, rekomenduojama vartoti Noxafil tabletes, jeigu jie gali nuryti visą tabletę.

Gydymo trukmė gali priklausyti nuo infekcijos tipo, imuninės sistemos veiklos sutrikimo trukmės ir gali būti gydytojo parinkta individualiai. Nekeiskite vaisto dozės ar gydymo schemos, prieš tai nepasitarę su gydytoju, kuris paskyrė šio vaisto.

Ką daryti Jums arba Jūsų vaikui pavartojus per didelę Noxafil dozę?
Jeigu manote, kad išgėrėte arba kad Jūsų vaikas išgėrė per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti Noxafil
- Pamiršę pavartoti dozę, ją išgerkite arba duokite vaikui iškart apie tai prisiminę.
- Vis dėlto, jeigu kitos dozės gėrimo laikas jau arti, pamirštąją dozę praleiskite ir toliau vaistą vartokite, kaip buvote įpratę.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis
Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums arba Jūsų vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos:
- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jutimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jutimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);

- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinių uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas;
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpulys;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiama, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai;
- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- kai kurie Noxafil vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę;

- odos paraudimas.

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

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

5. Kaip laikyti Noxafil

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų ar tirpiklio negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Apie tai, kaip teisingai išmesti vaisto likučius, žiūrėkite vartojimo instrukcijų brošiūroje.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Noxafil sudėtis
Veiklioji medžiaga yra pozakonazolas. Kiekviename vienkartiniame skrandyje neirių miltelių ir tirpiklio geriamajai suspensijai paketėlyje yra beveik baltos ar geltonos spalvos miltelių, kuriuose yra 300 mg pozakonazolo.

Pagalbinė medžiaga yra hipromeliozės acetatas sukcinatas.

Tirpiklio sudėtyje yra toliau nurodytų medžiagų: išgrynintas vanduo, glicerolis (E422), metilo parahidroksibenzoatas (E218), propilo parahidroksibenzoatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, bevandenė citrinų rūgštis (E330), ksantano lipai (E415), natrio citratas (E331), sacharino natrio druska (E954), mikrokristalinė celiuliozė, karmeliozės natrio druska, karagenano kalcio sulfatas trinatrio fosfatas (E407), sorbitolio tirpalas (E420), kalio sorbatas (E202), citrusinių vaisių ir uogų skonį suteikianti medžiaga (kurios sudėtyje yra propilenglikolio (E1520), vandens, natūralių ir dirbtinių kvapiklių), putojimą slopinanti emulsija (kurios sudėtyje yra polietilenglikolio (E1521), oktametil-ciklotetrasiloksano, dekametil-ciklopentasiloksano ir poli(oksi-1,2-etanediil), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi).

Noxafil išvaizda ir kiekis pakuotėje
Noxafil skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai tiekiami pakuotėje, kurios sudėtis nurodyta toliau.

1 pakuotė: rinkinyje yra 8 vaikų sunkiai atidaromi vienkartiniai paketėliai (PET/aliuminio/LMTPE), du 3 ml (žalios spalvos) švirkštai įpjautu galiuku, du 10 ml (mėlynos spalvos) švirkštai įpjautu galiuku, dvi maišymo taurelės, vienas 473 ml tirpiklio buteliukas (DTPE) su polipropileno (PP) uždoriu, padengtu apsaugine folija, bei vienas tirpiklio buteliuko adapteris.

2 pakuotė: dėžutė su šešiais 3 ml (žalios spalvos) ir šešiais 10 ml (mėlynos spalvos) švirkštais įpjautu galiuku.

Kiekviename vienkartiniame paketėlyje yra 300 mg pozakonazolo, kuris praskiedžiamas 9 ml tirpiklio, kad būtų gauta 10 ml bendrojo tūrio suspensija, kurios galutinė koncentracija yra maždaug 30 mg/ml.

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

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

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

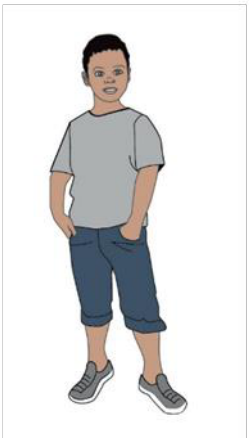
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Vartojimo instrukcijos

Noxafil 300 mg skrandyje neirūs milteliai ir tirpiklis geriamajai suspensijai
pozakonazolas

Vartojimo instrukcijos
kūdikių ir vaikų tėvams ar globėjams

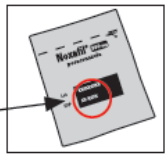


- **Būtinai perskaitykite ir įsitikinkite, kad supratote šias vartojimo instrukcijas.**
- **Turėkite šią brošiūrą Jūsų vaiko vizitų pas gydytoją metu.**

Prieš pradedant

- Iš pradžių būtinai perskaitykite ir įsitikinkite, kad supratote šias instrukcijas. Jos gali skirtis nuo kitų Jūsų anksčiau vartotų vaistų instrukcijų.
- Svarbu, kad ruošdami vaistą labai tiksliai atliktumėte visus matavimus.
- Prieš paskiriant Noxafil, patikrinkite visus 3 tinkamumo laikus. Tinkamumo laikas nurodytas ant dėžutės (1 pav.), Noxafil paketėlių (2 pav.) ir tirpiklio buteliuko (3 pav.).
- Neatidarykite Noxafil paketėlių, kol nebūsite pasiruošę sumaišyti vaisto dozės.

1 pav.



2 pav.

3 pav.

Pastaba: jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš pradedant

- Noxafil dozė priklauso nuo Jūsų vaiko kūno masės.
  Gydytojas Jums nurodys Jūsų vaikui reikiamą dozę.
  Būtinai atvykite paskirtiems vizitams pas gydytoją, kad
  Jūsų vaikui augant gautumėte naują dozavimo informaciją.

- Šioje brošiūroje nurodyta, kaip:
  - paruošti skystą Noxafil formą;
  - išmatuoti reikiamą dozę, naudojant geriamąjį švirkštą;
  - duoti Noxafil Jūsų vaikui;
  - išplauti panaudotas priemones.

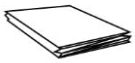
Pastaba: palikite vaiką saugioje vietoje. Ruošiant Noxafil Jums reikės abejų rankų. Prieš pradėdami ruošti Noxafil nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

Pastaba prieš pradedant ruošti Noxafil: įsitikinkite, kad Jūs ir Jūsų vaikas esate pasiruošę. Jeigu nesuvartosite paruošto Noxafil per **30 minučių**, vaistą reikės išmesti ir paruošti naują dozę.

Rinkinio sudėtis

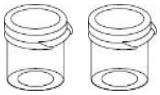
- Išorinė dėžutė

- Vartojimo instrukcija (ši brošiūra)
- Pakuotės lapelis



- 4 švirkštai (žr. žemiau)

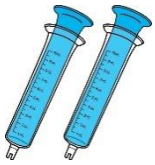
- 2 maišymo taurelės



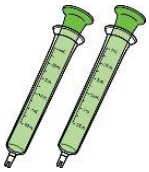
- 8 paketėliai su Noxafil milteliais

- Buteliuko adapteris

- Tirpiklio buteliukas, skirtas naudoti su Noxafil



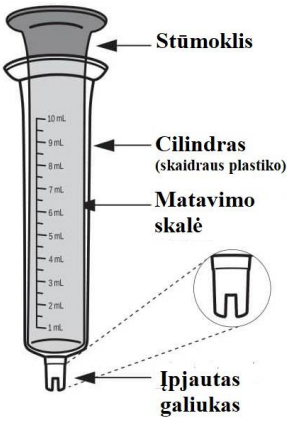
2 mėlyni (10 ml) švirkštai



2 žali (3 ml) švirkštai

Rinkinyje yra papildoma taurelė ir švirkštų komplektas tam atvejui, jeigu jie pasimestų ar sulūžtų. Nenaudokite sulūžusių taurelių ar švirkštų.

Informacija apie geriamuosius švirkštus



- Prieš pradėdami ruošti vaistą, susipažinkite su sudėtinėmis švirkšto dalimis ir tuo, kaip jį naudoti.
- Jeigu kiltų klausimų apie tai, kaip išmatuoti dozę švirkštu, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Prieš pradėdami matuoti vaisto dozę, įsitikinkite, kad stūmoklis nuspaustas į cilindrą iki galo.

- Pažiūrėkite į matavimo skalės skaičių, kuris atitinka Jums reikiamą tirpiklio ar Noxafil kiekį.
- Būtinai laikykitės šioje brošiūroje pateiktų nurodymų ir pašalinkite iš švirkšto oro burbuliukus. **Oro burbuliukai gali daryti įtaką vaisto kiekiui, kurį gaus Jūsų vaikas.**

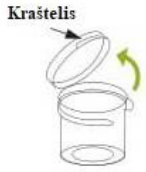
1 veiksmas. Paruoškite tirpiklį

Pastaba: Noxafil būtina paruošti naudojant tirpiklį.
Nemaišykite Noxafil su pienu, sultimis ar vandeniu.

Kai naudosite tirpiklį pirmą kartą:
- atidarykite buteliuką ir pašalinkite apsauginę plombą; prireikus naudokite žirkles;
- į buteliuko kaklelį įdėkite adapterį, kad nedidelė anga būtų nukreipta į viršų;
- **įstumkite buteliuko adapterį iki galo;**
- įdėtas buteliuko adapteris turi likti visam laikui;
- uždarykite buteliuką dangteliu.

2 veiksmas. Paimkite visas priemones ir padėkite jas ant švaraus paviršiaus

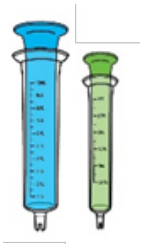
Pastaba: palikite vaiką saugioje vietoje. Ruošiant Noxafil Jums reikės abejų rankų. Prieš pradėdami ruošti Noxafil nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.



1 maišymo taurelė
(laikydami už krašto, atidarykite maišymo taurelės dangtelį)

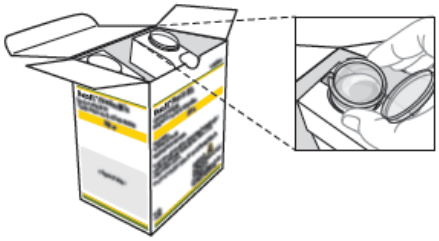
1 paketėlis su Noxafil milteliais

Tirpiklis



1 mėlynas švirkštas ir 1 žalias švirkštas
(kiekvieno turėkite po vieną, bet Jums gali reikėti tik 1, priklausomai nuo paskirtos dozės)

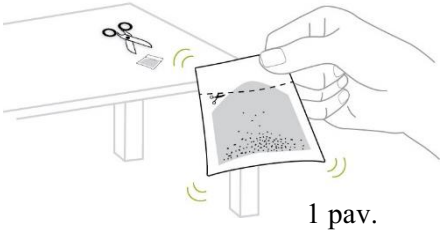
Žirklės
(rinkinyje nėra: naudokite aštrias namų ar virtuvės žirkles)



Noxafil dėžutėje yra maišymo taurelės laikiklis, pakreipiantis taurelę, kai matuojate vaisto dozę.

3 veiksmas. Suberkite Noxafil į maišymo taurelę

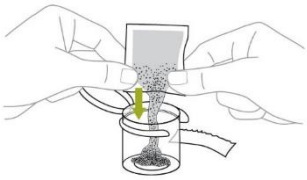
Pastaba prieš suberiant Noxafil:
įsitikinkite, kad Jūs ir Jūsų vaikas esate pasiruošę. Jeigu nesuvartosite paruošto Noxafil per **30 minučių**, vaistą reikės išmesti ir paruošti naują dozę.



1 pav.

- Atidarykite paketėlį nukirpdami per punktyrinę liniją ir suberkite visus miltelius į maišymo taurelę. Įsitikinkite, kad subėrėte visus miltelius iš paketėlio (2 pav.).

- Paimkite **1 Noxafil paketėlį** ir sukrėskite miltelius į paketėlio dugną (1 pav.).

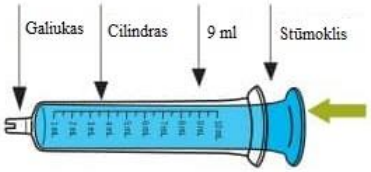


2 pav.

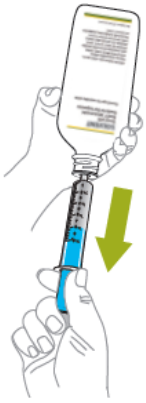
4 veiksmas. Supurtykite tirpiklio buteliuką

- Kiekvieną kartą prieš ruošiant Noxafil stipriai supurtykite tirpiklį.

5 veiksmas. Į mėlyną švirkštą įtraukite 9 ml tirpiklio

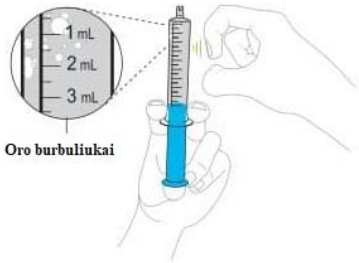


- **Mėlyno** švirkšto stūmoklį nuspauskite į švirkšto cilindrą iki galo.
- Nuimkite dangtelį nuo tirpiklio buteliuko.
- Švirkšto galiuką su įpjova įkiškite į buteliuko adapterį.
- Laikydami prie buteliuko pritvirtintą švirkštą, apverskite buteliuką. Kita ranka atitraukite švirkšto stūmoklį ir į švirkštą įtraukite tirpiklio.
- Sustokite, kai įtrauksite 9 ml tirpiklio.
- Vėl apverskite buteliuką, ištraukite švirkštą ir patikrinkite įtraukto tirpiklio tūrį.

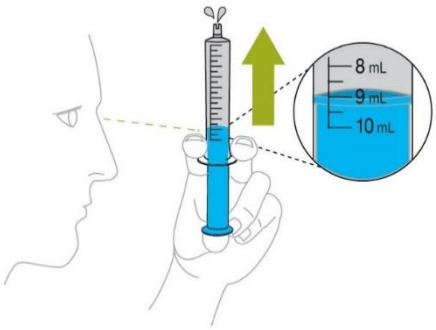


6 veiksmas. Patikrinkite oro burbuliukus

- Laikykite švirkštą nukreipę įpjautu galiuku aukštyn. Pirštu pabarbenkite švirkštą, kad oro burbuliukai pajudėtų.
- Lėtai stumkite stūmoklį ir pašalinkite oro burbuliukus (1 pav.).



1 pav.



- Patikrinkite švirkšte esantį tirpiklio tūrį. Jeigu tirpiklio yra mažiau kaip 9 ml, galiuką su įpjova vėl įkiškite į tirpiklio buteliuką. Atitraukite stūmoklį, kol įtrauksite 9 ml tirpiklio (2 pav.).

2 pav.

7 veiksmas. 9 ml tirpiklio įpilkite į taurelę su Noxafil milteliais

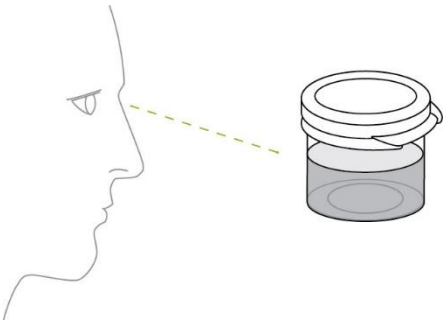
- Spausdami švirkšto stūmoklį iki galo, įpilkite 9 ml tirpiklio į maišymo taurelę su Noxafil milteliais.

8 veiksmas. Sumaišykite Noxafil

- Sandariai uždarykite maišymo taurelės dangtelį.

- Labai stipriai papurtykite maišymo taurelę 45 sekundes, kad Noxafil gerai susimaišytų (1 pav.).

1 pav.



- Patikrinkite ir įsitikinkite, kad milteliai susimaišė. Jei jie nesusimaišė, dar papurtykite maišymo taurelę. Noxafil turi būti drumstas, jame neturi būti gabalėlių (2 pav.).

2 pav.

9 veiksmas. Patikrinkite gydytojo nurodytą dozę

- Vartokite tokį dozės tūrį mililitrais („ml“), kurį nurodė gydytojas.

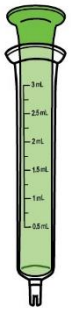
Pastaba: dozė gali keistis kiekvieną kartą, kai nuvyksite pas gydytoją. Todėl įsitikinkite, kad turite naujausią informaciją. Būtinai atvykite į visus paskirtus vizitus pas vaiko gydytoją, kad Jūsų vaikas gautų tinkamą dozę.

10 veiksmas. Pasirinkite reikiamą švirkštą

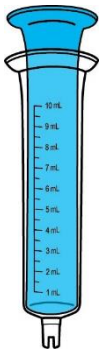
Pastaba: naudokite **tik** rinkinyje tiekiamus švirkštus.

Pasirinkite tinkamą švirkštą pagal Jūsų vaiko dozę:

Nuo **1 ml**
iki **3 ml**
Žalias



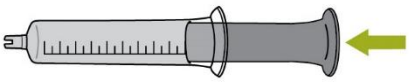
Nuo **3 ml**
iki **10 ml**
Mėlynas



- Tuomet ant švirkšto suraskite žymą „ml“, kuri atitinka Jūsų vaiko dozę.

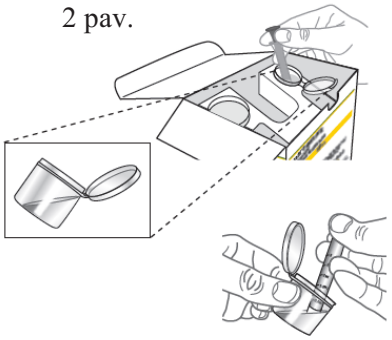
11 veiksmas. Išmatuokite Noxafil dozę

- Nuspauskite dozavimo švirkšto stūmoklį iki galo (1 pav.).
- Palenkite taurelę ranka ar naudodamiesi Noxafil dėžutėje esančiu maišymo taurelės laikikliu (2 pav.).
- Įkiškite dozavimo švirkšto įpjautą galiuką į žemiausią taurelės su Noxafil vietą ir atitraukite atgal švirkšto stūmoklį (3 pav.).
- Sustokite tuomet, kai įtrauksite paskirtą vaisto dozę.



1 pav.

2 pav.



3 pav.

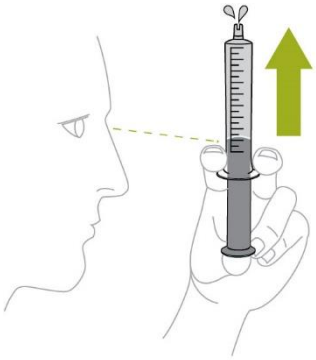
Pastaba: Jums nereikės įtraukti viso Noxafil kiekio. Maišymo taurelėje liks šiek tiek vaisto.

12 veiksmas. Patikrinkite oro burbuliukus

- Laikykite švirkštą nukreipę įpjautu galiuku aukštyn. Pirštu pabarbenkite švirkštą, kad oro burbuliukai pajudėtų.
- Lėtai stumkite stūmoklį ir pašalinkite oro burbuliukus (1 pav.).

1pav.

- Patikrinkite švirkšte esantį Noxafil tūrį. Jeigu vaisto yra mažiau nei paskirta dozė, galiuką su įpjova vėl įkiškite į maišymo taurelę su Noxafil. Atitraukite stūmoklį, kol įtrauksite reikiamą dozę (2 pav.).



2 pav.

13 veiksmas. Duokite Noxafil vaikui

- Švelniai įkiškite švirkštą į vaiko burną, kad įpjautas galiukas paliestų skruosto gleivinę.

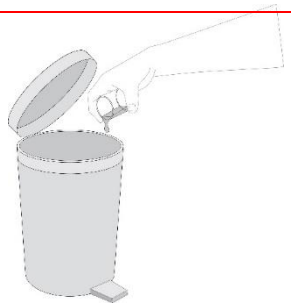
- Lėtai nuspauskite švirkšto stūmoklį ir išstumkite Noxafil dozę. Svarbu, kad Jūsų vaikas suvartotų visą paskirtą dozę (įpjautame švirkšto galiuke gali likti šiek tiek vaisto).

Pastaba:
- Jeigu Jūsų vaikas vemia arba išspjauna visą dozę per 15 minučių nuo Noxafil vartojimo, vaisto dozę galima duoti pakartotinai. Jei taip atsitiktų, laikykitės gydytojo arba vaistininko nurodymų.
- Naudokite tik rinkinyje esantį tirpiklį. Nemaišykite Noxafil su pienu, sultimis ar vandeniu.

14 veiksmas. Išplaukite taurelę ir švirkštus

Pastaba: švirkštus ir maišymo taureles reikia naudoti pakartotinai. Neišmeskite švirkštų ir maišymo taurelių, kol nesuvartosite visų Noxafil paketėlių. Jeigu švirkštų neįmanoma išplauti ir naudoti pakartotinai, imkite 2 pakuotėje tiekiamus papildomus švirkštus.

- Išpilkite Noxafil likučius iš maišymo taurelės į šiukšliadėžę. **Nepilkite jų į kriauklę.**



- Ištraukite stūmoklius iš visų panaudotų švirkštų.
- Rankomis išplaukite švirkštus, stūmoklius ir maišymo taurelę šiltu vandeniu ir plovikliu. **Neplaukite jų indaplovėje.**
- Praskalaukite vandeniu ir palikite džiūti.
- Viską sudėkite švarioje sausoje vietoje.

15 veiksmas. Kai suvartosite visus Noxafil paketėlius

- Kai suvartosite paskutinį dėžutėje esantį Noxafil paketėlį, buteliuke dar bus likusio tirpiklio. Išmeskite likusį tirpiklį ir visą likusį rinkinio turinį.