

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posakonazola (*posaconazolum*).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

5 ml suspensijas satur 1,75 g glikozes.

5 ml suspensijas satur 10 mg nātrija benzoāta (E211).

5 ml suspensijas satur 1,25 mg benzilspirta.

5 ml suspensijas satur 24,75 mg propilēnglikola (E1520).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta suspensija

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- fuzarioze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze un micetoma pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- orofaringeālas kandidozes gadījumā: par pirmās kārtas terapiju slimniekiem, kam ir smaga slimība vai imūndeficīts, ja paredzams, ka lokālā terapija būs mazefektīva.

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai indicēts arī pret invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pacientiem:

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kas saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju un radīs augstu invazīvas sēnīšinfekcijas risku;
- asinsrades cilmsūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju augstā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei un kam ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

Informāciju par Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošo tablešu lietošanu invazīvas aspergilozes primārai ārstēšanai skatīt zāļu aprakstos.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu, kuriem posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam, uzturošā aprūpē.

### **Noxafil suspensijas iekšķīgai lietošanai savstarpējā neaizstājamība ar Noxafil tabletēm vai Noxafil zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai**

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai ir indicēta tikai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma). Pediatrikajiem pacientiem vecumā no diviem līdz 18 gadiem ir pieejama cita zāļu forma (Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai).

Suspensija iekšķīgai lietošanai nav savstarpēji aizstājama ar tabletēm vai zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai, jo atšķiras dozēšanas biežums, lietošana kopā ar uzturu un panāktā zāļu koncentrācija plazmā. Tādēļ ievērojiet īpašās rekomendācijas par katras zāļu formas devu.

#### Devas

Noxafil ir pieejams arī kā 100 mg zarnās šķīstošās tabletes, 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai un 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Noxafil tabletes gan pēc ēšanas, gan tukšā dūšā parasti ļauj panākt augstāku zālvielas ekspozīciju plazmā nekā Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai. Tādēļ optimālas zāļu koncentrācijas sasniegšanai plazmā tablešu forma ir ieteicamāka par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva norādīta 1. tabulā.

#### **1. tabula.** Ieteicamā deva pieaugušajiem atkarībā no indikācijas

| <b>Indikācija</b>                                                                        | <b>Deva un terapijas ilgums</b><br>(skatīt 5.2. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rezistentā invazīva sēnīšinfekcija (ISI)/pacienti ar ISI, kas nepanes 1. rindas terapiju | Pa 200 mg (5 ml) četras reizes dienā. Alternatīvi, pacienti, kuri panes uzturu vai uztura aizstājējus, ēdienreizes vai uztura aizstājēju lietošanas laikā (vai tūlīt pēc tam) var lietot pa 400 mg (10 ml) divas reizes dienā.<br>Terapijas ilgums atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Orofaringeāla kandidoze                                                                  | Piesātinošā deva 200 mg (5 ml) vienu reizi dienā pirmā dienā, tad pa 100 mg (2,5 ml) vienu reizi dienā 13 dienas. Katra Noxafil deva jālieto ēdienreizes laikā vai tūlīt pēc ēšanas, vai kopā ar uztura aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse                                                       | Pa 200 mg (5 ml) trīs reizes dienā. Katra Noxafil deva jālieto ēdienreizes laikā vai tūlīt pēc ēšanas, vai kopā ar uztura aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju. Terapijas ilgums atkarīgs no neitropēnijas atveseļošanās vai imūnsupresijas. Pacientiem ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastiskiem sindromiem profilakse ar Noxafil jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm <sup>3</sup> . |

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs posakonazola farmakokinētiku, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas „C” smaguma pakāpes aknu slimības pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku salīdzinājumā ar cilvēkiem ar normālu aknu funkciju pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva (skatīt 4.4 un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt palielināta koncentrācija plazmā.

### *Pediatriskā populācija*

Posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt. Pediatriskajai populācijai ir pieejamas divas citas iekšķīgi lietojamās zāļu formas – Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un Noxafil tabletes.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Suspensija iekšķīgai lietošanai pirms lietošanas labi jāsakrata.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoīdu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, kā arī retos gadījumos novēro *torsades de pointes* (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar venetoklaksu tā lietošanas sākuma un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfocitozes (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Paaugstināta jutība

Nav informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Jāievēro piesardzība, ordinējot posakonazolu pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

#### Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā tika ziņots par aknu blakusparādībām (piemēram, vieglu līdz vidēji smagu ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti parasti bija pārejoši pēc terapijas pārtraukšanas un dažos gadījumos tie normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos terapijas laikā tika ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu.

Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt augstāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības kontrole

Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Pacienti, kuriem posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver posakonazola lietošanas pārtraukšana.

#### QTc intervāla pagarināšanās

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti, un zināms, ka tie pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- simptomātiskas aritmijas,
- vienlaikus tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (savādākas zāles, nekā tika minētas 4.3. apakšpunktā).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni.

#### Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos, ja vienlaicīgi lieto arī citus medikamentus, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, anti-diurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome; TLS*) un neitropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), flukloksacilīns, noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons), efavirenzs un cimetidīns. Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

Nav pietiekami daudz farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem kuņģa un zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju). Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jānovēro, lai atklātu sēnīšinfekcijas uzliesmojumu.

#### Fotosensitivitātes reakcija

Posakonazols var palielināt fotosensitivitātes reakcijas risku. Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā izvairīties no saules iedarbības bez atbilstošas aizsardzības, piemēram, aizsargapģērba un saules aizsarglīdzekļa ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

#### Glikoze

Šo zāļu sastāvā ir aptuveni 1,75 g glikozes uz 5 ml suspensijas. Pacienti ar retu glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### Nātrija benzoāts

5 ml suspensijas satur 10 mg nātrija benzoāta (E211).

#### Benzilspirts

5 ml suspensijas satur 1,25 mg benzilspirta. Benzilspirts var izraisīt anafilaktoīdas reakcijas.

#### Propilēnglikols

5 ml suspensijas satur 24,75 mg propilēnglikola (E1520).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

#### *Rifabutīns*

Rifabutīns (300 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{max}$  (maksimālo koncentrāciju plazmā) un AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57 % un 51 %. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna un līdzīgu induktoru (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutīna koncentrāciju plazmā.

#### *Flukloksacilīns*

Flukloksacilīns (CYP450 induktors) var samazināt posakonazola koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas posakonazola un flukloksacilīna lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Efavirenzis*

Efavirenzis (pa 400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC atbilstoši par 45 % un 50 %. Jāvairās no posakonazola un efavirenza lietošanas vienlaikus, izņemot gadījumus, kad lietošanas sniegtais ieguvums ir lielāks nekā pacientam radītais risks.

#### *Fosamprenavīrs*

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas samazināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaikus lietošana, ieteicams rūpīgi kontrolēt, vai neprogresē sēnīšinfekcijas. Fosamprenavīra atkārtotu devu (700 mg divreiz dienā x 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai  $C_{max}$  un AUC (200 mg vienreiz

dienā 1. dienā, 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad 400 mg divreiz dienā x 8 dienas) par attiecīgi 21 % un 23 %. Nav zināma posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaikus ar ritonavīru.

#### *Fenitoīns*

Fenitoīns (200 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{\max}$  un AUC par attiecīgi 41 % un 50 %. No vienlaicīgas posakonazola un fenitoīna un līdzīgu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, primidona) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

#### *H<sub>2</sub> receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori*

Posakonazola koncentrācija plazmā ( $C_{\max}$  un AUC) samazinājās par 39 %, kad posakonazolu lietoja kopā ar cimetidīnu (400 mg divreiz dienā), jo mazinājās uzsūkšanās, iespējams, sekundāri, dēļ samazinātās kuņģa skābes produkcijas. Ja iespējams, jāizvairās no posakonazola lietošanas vienlaikus ar H<sub>2</sub> receptoru antagonistiem.

Līdzīgā veidā 400 mg lielu posakonazola devu lietošana vienlaikus ar esomeprazolu (pa 40 mg dienā), salīdzinot ar 400 mg lielu posakonazola devu lietošanu monoterapijas veidā, vidējās  $C_{\max}$  un AUC vērtības samazināja par attiecīgi 46 % un 32 %. Ja iespējams, no vienlaicīgas posakonazola un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas ir jāizvairās.

#### *Uzturs*

Uzturs nozīmīgi palielina posakonazola uzsūkšanos (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem var izraisīt pastiprinātu CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina zemāk raksturotā ietekme uz takrolimu, sirolimu, atazanavīru un midazolāmu. Ir jāievēro piesardzība, lietojot vienlaicīgi intravenozi posakonazolu ar CYP3A4 substrātu, un var būt nepieciešamība samazināt CYP3A4 substrāta devu. Ja posakonazols tiek lietots vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamo CYP3A4 substrātu, kuram palielinās koncentrācija plazmā, tad var būt sagaidāmas nevēlamas blakusparādības; CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai blakusparādību rašanās ir cieši jāuzrauga un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola iedarbība ir spēcīgāka nekā pacientiem, kam ievadīta tāda pati deva. Pacienti posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veseliem brīvprātīgiem, un sagaidāms, ka dažādiem pacientiem tā atšķiras, jo atšķiras posakonazola iedarbība. Posakonazola ietekme uz vienlaikus lietotu CYP3A4 substrātu līmeni plazmā var atšķirties arī vienam pacientam, ja vien posakonazols netiek lietots stingri standartizēti kopā ar pārtiku, jo pārtikai ir liela ietekme uz posakonazola iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Terfenadīns, astemizols, cisaprīds, pimoizīds, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)*

Posakonazola un terfenadīna, astemizola, cisaprīda, pimoizīda, halofantrīna vai hinidīna lietošana vienlaikus ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, un retos gadījumos *torsades de pointes* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Melnā rudzu grauda alkaloīdi*

Posakonazols var palielināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)*

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību, līmeni plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu, ārstēšanu ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem vajag pārtraukt, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rabdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Kapmirtes alkaloīdi*

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnišu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti un citas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnišu līdzekļi, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnišu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Rifabutin*

Posakonazols paaugstināja rifabutīna  $C_{max}$  un AUC par attiecīgi 31 % un 72 %. Jāizvairās no vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna lietošanas, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt arī iepriekš minēto par rifabutīna ietekmi uz posakonazola līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaikus, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstināto rifabutīna līmeni saistītās blakusparādības (piemēram, uveītu).

#### *Sirolims*

Atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolima (vienas 2 mg devas)  $C_{max}$  un AUC atbilstoši vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls 3,1 līdz 17,5 reizes). Posakonazola ietekme uz sirolima līmeni pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola līmenis pacientiem atšķiras. Posakonazola lietošana vienlaikus ar sirolimu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no lietošanas vienlaikus nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams sirolima devu krietni mazināt un bieži jāuzrauga zemākā sirolima koncentrācija asinīs. Sirolima koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaikus terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolima deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolima minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaikus ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolima minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem raksturlielumiem un audu biopsijas rezultātiem.

#### *Ciklosporīns*

Pacientiem ar pārstādītu sirdi, kas saņēma stabilas ciklosporīna devas, posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, izraisot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja nopietnas blakusparādības, tostarp nefrotoksiskumu un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kas jau saņem ciklosporīnu, ciklosporīna deva ir jāmazina (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām sākotnējās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorrigē tā deva.

#### *Takrolims*

Posakonazols paaugstināja takrolima  $C_{max}$  un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kas izraisīja hospitalizāciju un/vai nepieciešamību pārtraukt posakonazola lietošanu. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kas jau saņem takrolimu, ieteicams takrolima devu samazināt (piemēram, par vienu trešdaļu no patreizējās devas). Pēc tam ļoti rūpīgi ir jāveic takrolima līmeņa kontrole asinīs vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz ārstēšanas pārtraukšanai ar posakonazolu, un, ja nepieciešams, jāpielāgo attiecīga takrolima deva.

#### *HIV proteāzes inhibitori*

Tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana palielinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgas lietošanas (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra  $C_{max}$  un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls 1,2 līdz 26 reizes). Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgas lietošanas (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem

atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls 0,9 līdz 4,1 reizes). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju tika saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaikus ar posakonazolu lietojot pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicama bieža blakusparādību un ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītas toksicitātes uzraudzība.

#### *Midazolāms un citi benzodiazepīni, kas metabolizējas ar CYP3A4*

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozo midazolāma (0,05 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu lietošana (pa 200 mg divas reizes dienā 7 dienas) palielināja intravenozo midazolāma (viena 0,4 mg deva)  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls 1,7 līdz 6,4 reizes); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divas reizes dienā 7 dienas palielināja intravenozo midazolāma  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši 1,6 un 6,2 reizes (intervāls 1,6 līdz 7,6 reizes). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva)  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaikus lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo izvadīšanas pusperiodu no plazmas no aptuveni 3-4 stundām līdz 8-10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaikus ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kalcija kanālu blokatori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)*

Lietojojot vienlaikus ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās blakusparādības un toksicitāti. Var būt nepieciešama kalcija kanālu blokatoru devas pielāgošana.

#### *Digoksīns*

Citu azolu lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu digoksīna līmeni. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

#### *Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*

Glipizīdu lietojot vienlaikus ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

#### *All-trans-retīnskābe (ATRA) jeb tretinoīns*

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, līdztekus lietošana ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var palielināt tretinoīna iedarbību, kā rezultāts būs palielināta toksicitāte (īpaši hiperkalcēmija). Ārstēšanas ar posakonazolu laikā un sekojošajās dienās pēc ārstēšanas jākontrolē kalcija līmenis serumā, un, ja nepieciešams, jāapsver atbilstoša tretinoīna devas pielāgošana.

#### *Venetoklakss*

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa  $C_{\max}$  attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

#### Pediatrikā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav pietiekami daudz informācijas par posakonazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav skaidri izteikti lielāks nekā risks auglim.

##### Barošana ar krūti

Posakonazols izdalās žurku mātiņas pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, zīdīšana ir jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja žurku tēviņu auglību, lietojot devas līdz 180 mg/kg (1,7 reizes lielāka deva par 400 mg divreiz dienā, ņemot vērā līdzsvara koncentrāciju plazmā veseliem brīvprātīgajiem), un žurku mātišu auglību, lietojot devas līdz 45 mg/kg (2,2 reizes lielāka deva par 400 mg divreiz dienā). Nav klīniskas pieredzes, kurā vērtēta posakonazola ietekme uz cilvēku auglību.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai drošums ir novērtēts > 2400 pacientiem un veseliem brīvprātīgiem, kas iesaistīti klīniskos pētījumos un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, caureja, palielināta ķermeņa temperatūra un palielināts bilirubīna līmenis.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**2. tabula.** Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam\*

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti: | neitropēnija<br>trombocitopēnija, leikopēnija, anēmija, eozinofilija,<br>limfadenopātija, liesas infarkts<br>hemolītiskais urēmiskais sindroms, trombotiskā<br>trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, koagulopātija,<br>hemorāģija |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                         | alerģiska reakcija<br>paaugstinātas jutības reakcija                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b><br>Reti:                                            | virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīnu daudzums asinīs, pseidoaldosteronisms                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:                               | elektrolītu līdzsvara traucējumi, anoreksija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipomagniēmija<br>hiperglikēmija, hipoglikēmija                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                            | patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi<br>psihiskie traucējumi, depresija                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                             | parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija<br>krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs<br>cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā neiropātija, sinkope                                                                                                                                     |
| <b>Acu bojājumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                                    | redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums<br>diplopija, skotoma                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b><br>Reti:                                                | dzirdes traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Retāk:<br><br>Reti:                                  | pagarināta QT intervāla sindroms <sup>§</sup> , patoloģiska elektrokardiogramma <sup>§</sup> , sirdsklauves, bradikardija, supraventrikulāras ekstrasistoles, tahikardija<br><i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija<br>sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja<br>miokarda infarkts                      |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                         | hipertensija<br>hipotensija, vaskulīts<br>plaušu embolisms, dziļo vēnu tromboze                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b><br>Retāk:<br>Reti: | klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirītiskas sāpes, tahipnoja<br>pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonīts                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži<br>Bieži:<br>Retāk:<br><br>Reti:    | slikta dūša<br>vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta<br>pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta<br>pakrūtē, atraugas, gastroezofageālā atvīlņa slimība, mutes dobuma tūska<br>kuņģa un zarnu trakta hemorāģija, zarnu aizsprostojums             |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br><br>Reti:         | palielināti aknu darbības testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)<br>hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija, holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības traucējumi<br>aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija, aknu jutība, <i>asterixis</i> |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:<br>Nav zināms:        | izsitumi, nieze<br>čūlas mutē, alopēcija, dermatīts, eritēma, petehijas<br>Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi<br>fotosensitivitātes reakcija <sup>§</sup>   |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b><br>Retāk:                        | muguras sāpes, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, ekstremitāšu sāpes                                                                                                    |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                      | akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs<br>nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts                                            |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b><br>Retāk:<br>Reti:           | menstruāli traucējumi<br>sāpes krūtīs                                                                                                                                    |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti: | drudzis, astēnija, nespēks<br>tūska, sāpes, drebuļi, vājums, diskomforta sajūta krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, glotādu iekaisums<br>mēles tūska, sejas tūska |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Retāk:                                                            | izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs, novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos                                                             |

\* Nemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu, koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas gadījumā.

§ Skatīt 4.4 apakšpunktu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi*

Veicot uzraudzību pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma līdz 1 600 mg posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai dienas devas, nenovēroja savādākas blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kas lietoja mazākas devas. Vienam pacientam tika konstatēta nejauša posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pārdozēšana – viņš bija lietojis 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATK kods: J02A C04.

#### Darbības mehānisms

Posakonazols nomāc enzīmu lanosterola 14 $\alpha$ -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu etapu ergosterola biosintēzē.

#### Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* sugām (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*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* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr patreiz ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, taču to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojumu pētījumā par > 3000 klīniskajiem pelējuma izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales* spp (n=81) tā bija 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

#### Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar pavājinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir aizstāšanas pārņemšana mērķa proteīnā CYP51.

#### Juīības testēšanas robežvērtības

Juīības testēšanas MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus attiecībā uz posakonazolu ir noteikusi *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, un tie ir uzskaitīti šeit: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

#### Farmakokinētiskā / farmakodinamiskā attiecība

Novērota sakarība starp kopējo preparāta iedarbību, kas dalīta ar MIK (AUC/MIK), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~ 200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā par devu lietošanas ieteikumiem un uztura ietekmi uz uzsūkšanos).

#### Klīniskā pieredze

##### Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumu apkopojums

##### Invazīva aspergiloze

Iekšķīga posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošana 800 mg dienā dalītās devās tika vērtēta nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tostarp liposomu zāļu formām) vai itraconazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles (Pētījums 0041). Klīniskie rezultāti tika salīdzināti ar tādu ārēju kontrolgrupu, kas tika atvasināta no medicīnisku protokolu retrospektīviem ierakstiem. Ārējā

kontrolgrupā ietilpa 86 pacienti, kas tika ārstēti ar pieejamo terapiju (kā iepriekšminēta) gandrīz vienlaikus un tajos pašos centros kā pacienti, kas tika ārstēti ar posakonazolu. Vairums aspergilozes gadījumu tika uzskatīti par refraktāriem pret iepriekšējo terapiju gan posakonazola grupā (88 %), gan ārējā kontrolgrupā (79 %).

Kā redzams 3. tabulā, veiksmīgu atbildreakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42 % ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26 % ārējā grupā. Tomēr šis nebija prospektīvs, randomizēti kontrolēts pētījums, un tāpēc visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu jāvērtē ar piesardzību.

**3. tabula.** Kopējā posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

|                                                                                                             | Posakonazola suspensija<br>iekšķīgai lietošanai | Ārējā kontrolgrupa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| Kopējā atbildreakcija                                                                                       | 45/107 (42 %)                                   | 22/86 (26 %)       |
| <b>Veiksmīga terapija pa sugām</b><br>Viss mikoloģiski apstiprināts<br><i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup> |                                                 |                    |
| <i>A. fumigatus</i>                                                                                         | 34/76 (45 %)                                    | 19/74 (26 %)       |
| <i>A. flavus</i>                                                                                            | 12/29 (41 %)                                    | 12/34 (35 %)       |
| <i>A. terreus</i>                                                                                           | 10/19 (53 %)                                    | 3/16 (19 %)        |
| <i>A. niger</i>                                                                                             | 4/14 (29 %)                                     | 2/13 (15 %)        |
|                                                                                                             | 3/5 (60 %)                                      | 2/7 (29 %)         |

#### *Fusarium* sugas

11 no 24 pacientiem, kam bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kas nebija intoleranti vai infekcijas refraktāri pret amfotericīnu B vai itrakonazolu, septiņiem pacientiem bija pozitīva atbildes reakcija.

#### *Hromoblastomikoze / micetoma*

9 no 11 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un 4 bija micetoma, pārsvarā *Madurella* sugu izraisīta.

#### *Kokcidioidomikoze*

11 no 16 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti (pilnīga vai daļēja visu pazīmju simptomu, kas bija sākotnēji, izzušana ārstēšanas beigās) ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

#### *Pret azoliem jutīgas orofaringeālas kandidozes (OFK) ārstēšana*

Tika veikts nejaušināts, vērtējamam slēpts, kontrolēts pētījums, kurā piedalījās HIV inficēti pacienti ar pret azoliem jutīgu orofaringeālu kandidozi (sākot pētījumu, vairumam pacientu bija izolēta *C. albicans*). Primārais efektivitātes galarezultāts bija klīniskas veiksmes rādītājs (definēts kā izārstēšanās vai uzlabojums) pēc 14 terapijas dienām. Pacienti saņēma perorālu posakonazola vai flukonazola suspensiju (gan posakonazols, gan flukonazols tika ordinēts pa 100 mg divas reizes dienā 1 dienu, kam sekoja lietošana pa 100 mg vienu reizi dienā 13 dienas).

Šai pētījumā konstatētās klīniskās reakcijas attēlotas 4. tabulā.

Tika konstatēts, ka 14. ārstēšanas dienā, kā arī 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām posakonazols klīniskās veiksmes ziņā nav mazāk efektīvs par flukonazolu.

<sup>1</sup> Arī citas retāk sastopamas sugas vai nezināmas sugas

**4. tabula.** Klīniskās veiksmes īpatsvars starp orofaringeālas kandidozes slimniekiem

| <b>Galarezultāts</b>                                       | <b>Posakonazols</b> | <b>Flukonazols</b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Klīniskās veiksmes rādītājs 14. terapijas dienā            | 91,7 % (155/169)    | 92,5 % (148/160)   |
| Klīniskās veiksmes rādītājs 4 nedēļas pēc terapijas beigām | 68,5 % (98/143)     | 61,8 % (84/136)    |

Klīniskās veiksmes rādītājs tika definēts šādi – par klīnisku veiksmi (izārstēšanās vai uzlabojums) atzītu gadījumu skaita dalījums ar kopējo analīzei pieejamo gadījumu skaitu.

*Invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI) profilakse (316. un 1899. pētījums)*

Divi nejaušināti, kontrolēti profilakses klīniskie pētījumi tika veikti ar pacientiem, kam bija augsts invazīvas sēnīšinfekcijas rašanās risks.

316. pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta perorālas posakonazola suspensijas (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola kapsulu (pa 400 mg reizi dienā) efektivitāte alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPS). Primārās efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 16 nedēļas pēc nejaušināšanas, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7 dienas). Vairumam (377/600, [63 %]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3. pakāpes akūta vai hroniska ekstensīva (195/600, [32,5 %]) TRPS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

1899. pētījums bija nejaušināts, vērtējamam slēpts pētījums, kurā tika salīdzināta perorāla posakonazola suspensija (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola suspensija (pa 400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietots itrakonazola šķīdums (pa 200 mg divas reizes dienā) neitropēniskiem pacientiem, kas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisku sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 100 dienas pēc nejaušināšanas. Biežākā izraisošā slimība (435/602, [72 %]) bija tikko diagnosticēta akūta mieloleikoze. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itrakonazolam.

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Skatīt 5. un 6. tabulu par abu pētījumu rezultātiem. Pacientiem, kas profilaktiski saņēma posakonazolu, tika novērotas retākas *Aspergillus* infekcijas, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem.

**5. tabula.** Invazīvas sēnīšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| <b>Pētījums</b>                                | <b>Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai</b> | <b>Kontrole<sup>a</sup></b> | <b>P vērtība</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)</b> |                                                     |                             |                  |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>            |                                                     |                             |                  |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 7/304 (2)                                           | 25/298 (8)                  | 0,0009           |
| 316 <sup>e</sup>                               | 7/291 (2)                                           | 22/288 (8)                  | 0,0038           |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>          |                                                     |                             |                  |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 14/304 (5)                                          | 33/298 (11)                 | 0,0031           |
| 316 <sup>d</sup>                               | 16/301 (5)                                          | 27/299 (9)                  | 0,0740           |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz 100 dienām pēc nejaušināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejaušināti

e: Visi ārstētie

**6. tabula.** Invazīvas sēnšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| Pētījums                                                | Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai | Kontrole <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu Aspergillozi (%)</b> |                                              |                       |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>                     |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                       | 2/304 (1)                                    | 20/298 (7)            |
| 316 <sup>e</sup>                                        | 3/291 (1)                                    | 17/288 (6)            |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>                   |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                       | 4 /304 (1)                                   | 26 /298 (9)           |
| 316 <sup>d</sup>                                        | 7/301 (2)                                    | 21/299 (7)            |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz 100 dienām pēc nejaušināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejaušināti

e: Visi ārstētie

1899. pētījumā tika konstatēta nozīmīga visu cēloņu izraisītas mirstības mazināšanās posakonazola grupā [POS 49/304 (16 %), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22 %);  $p=0,048$ ]. Balstoties uz Kaplana-Meiera aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc nejaušināšanas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šī labvēlīgā ietekme uz izdzīvošanu tika demonstrēta, analizējot iekļaujot gan visus nāves cēloņus ( $P=0,0354$ ), gan ISI izraisītu nāvi ( $P=0,0209$ ).

316. pētījumā kopējā mirstība bija līdzīga (POS, 25 %; FLU, 28 %); taču, salīdzinot ar FLU grupu (12/299;  $P=0,0413$ ), ISI izraisītas nāves īpatsvars POS grupā (4/301) bija krietni mazāks.

#### Pediatriiskā populācija

Pediatriiskajiem pacientiem nav ieteicamas nekādas posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas devas. Tomēr ir noskaidrots citu posakonazola zāļu formu (Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un Noxafil koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai) drošums un efektivitāte pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Papildu informāciju skatīt šo zāļu formu ZA.

#### Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) tika iegūti daudzkārtēji, laikā saskaņoti EKG pieraksti 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18 – 85 gadu vecumā. Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (*Fridericia*) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Posakonazols uzsūcas ar mediāno  $t_{max}$  3 stundām (paēduši pacienti). Posakonazola farmakokinētika pēc atsevišķas vai vairākkārtēju devu (līdz 800 mg) lietošanas, lietojot zāles kopā ar treknu maltīti, ir lineāra. Lietojot par 800 mg lielākas dienas devas pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, netika novērota tālāka kopējās iedarbības palielināšanās. Diētas laikā AUC līmenis palielinājās mazāk nekā attiecīgai devai virs 200 mg. Veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā kopējās dienas devas (800 mg) dalīšana pa 200 mg četras reizes dienā, salīdzinot ar 400 mg, lietotiem divreiz dienā, pierādīja, ka posakonazola iedarbība pastiprinās 2,6 reizes.

### Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem

Salīdzinot ar lietošanu pirms ēdienreizes, posakonazola uzsūkšanās ievērojami pastiprinājās, ja 400 mg lielas posakonazola devas (vienreiz dienā) tika lietotas ļoti treknas (~ 50 gramu taukvielu) maltītes laikā vai tūlīt pēc šādas maltītes –  $C_{max}$  un AUC palielinājās par attiecīgi 330 % un 360 %. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, gadījumos, kad posakonazolu lieto treknas maltītes laikā (~ 50 gramu taukvielu), tā AUC ir 4 reizes lielāks, bet lietojot kopā ar taukus nesaturošu uzturu vai uztura bagātinātājiem (14 gramu taukvielu) – 2,6 reizes lielāks (skatīt 4.2 un 4.5 apakšpunktu).

### Izkliede

Posakonazols uzsūcas lēni un tiek lēni izvadīts ar lielu šķietamo izklijes tilpumu (1774 litri), tas ir stipri saistīts ar olbaltumvielām (> 98 %), galvenokārt ar seruma albumīnu.

### Biotransformācija

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta, un tā koncentrāciju nevarētu ietekmēt CYP450 enzīmu inhibitori. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda savienojumi, atklāts tikai neliels daudzums oksidatīvu (CYP450 mediētu) metabolītu. Urīnā un izkārnījumos izvadītie metabolīti ir aptuveni 17 % no ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas.

### Eliminācija

Posakonazols tiek lēni izvadīts ar vidējo 35 stundu pusperiodu ( $t_{1/2}$ ) (robežās no 20 līdz 66 stundām). Pēc  $^{14}\text{C}$ -posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14 % no radioaktīvi iezīmētās devas (< 0,2 % no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 7 - 10 dienu atkārtotas lietošanas.

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

#### *Bērni (< 18 gadiem)*

Pēc 800 mg posakonazola lietošanas dienā dalītās devās pie invazīvas sēnīšinfekcijas ārstēšanas vidējā minimālā koncentrācija plazmā 12 pacientiem 8 – 17 gadu vecumā (776 ng/ml) bija līdzīga koncentrācijai 194 pacientiem 18–64 gadu vecumā (817 ng/ml). Profilakses pētījumos vidējā desmit pusaudžu (13-17 gadus veciem) līdzsvara posakonazola vidējā koncentrācija ( $C_{av}$ ) bija līdzīga pieaugušiem ( $\geq 18$  gadus veciem) konstatētai  $C_{av}$ . Pētījumā 136 bērnu vecuma pacienti vecumā no 11 mēnešiem līdz 17 gadiem ar neitropēniju tika ārstēti ar posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu līdz 18 mg/kg/dienā sadalītu trīs devās, aptuveni 50% šo pacientu tika sasniegts iepriekš noteikts mērķa kritērijs (7. dienas  $C_{av}$  starp 500 ng/ml un 2500 ng/ml). Vispār koncentrācija tendēta būt augstāka vecākiem pacientiem (7 līdz < 18 gadu vecumā) nekā jaunākiem pacientiem (2 līdz < 7 gadu vecumā).

#### *Dzimums*

Posakonazola farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

#### *Gados veci cilvēki*

Gados veciem subjektiem (24 subjektiem  $\geq 65$  gadu vecumā) salīdzinājumā ar gados jaunākiem subjektiem (24 subjektiem 18 – 45 gadu vecumā) novēroja  $C_{max}$  (26 %) un AUC (29 %) palielināšanos. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot gados jaunus un vecākus pacientus, bija līdzīgs.

#### *Rase*

Novērota neliela (16 %) posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai AUC un  $C_{max}$  samazināšanās melnādainiem subjektiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot melnādainos un baltādainos cilvēkus, bija līdzīgs.

#### *Ķermeņa masa*

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu. Pacientiem, kuriem tā ir

> 120 kg,  $C_{av}$  ir samazināta par 25 %, bet pacientiem, kuriem tā ir < 50 kg,  $C_{av}$  ir palielināta par 19 %. Tāpēc iesaka stingri kontrolēt, vai par 120 kg smagākiem pacientiem neuzliesmo sēnīšinfekcijas.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pēc atsevišķas devas lietošanas nekonstatēja nekādus vieglus vai vidēji smagus nieru darbības traucējumus ( $n = 18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ietekmi uz posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai farmakokinētiku, tāpēc deva nav jāpielāgo. Individīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) posakonazola AUC bija ļoti mainīgs [ $> 96$  % MK (mainības koeficients)] salīdzinājumā ar citām “nieru” grupām [ $< 40$  % MK]. Tomēr, tā kā posakonazols netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav paredzama, un devas pielāgošana netiek ieteikta. Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem („A” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem („B” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem („C” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (6 pacienti grupā) pēc vienreizējas 400 mg lielas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas iekšķīgas lietošanas vidējais AUC bija 1,3 - 1,6 reizes lielāks nekā atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītās aktīvās vielas koncentrācijas netika noteiktas un nav iespējams izslēgt, ka nesaistītā posakonazola iedarbības intensitāte palielinās vairāk par novēroto kopējā AUC palielināšanos par 60 %. Eliminācijas pusperioda ( $t_{1/2}$ ) ilgums attiecīgajās grupās palielinājās no aptuveni 27 stundām līdz ~ 43 stundām. Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem devas korekciju neiesaka, tomēr sakarā ar iespējamu augstāku un ilgāku preparāta koncentrāciju plazmā ieteicams ievērot piesardzību.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroīdu hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar posakonazolu. Virsnieru nomākums tika novērots toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, kuriem kopējā iedarbība līdzinājās vai pārsniedza to, kas tiek iegūta ar terapeitiskām devām cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas  $\geq 3$  mēnešus zemākā sistēmiskā koncentrācijā, nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos suņiem un pērtiķiem netika novērota nekāda funkcionāla iedarbība uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu no sistēmiskās koncentrācijas, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

2 gadu pētījumā žurkām tika novērota plaušu fosfolipidoze alveolu dilatācijas un obstrukcijas dēļ. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 4,6 reizes augstāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, netika novērota ietekme uz elektrokardiogrammām, tostarp QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 1,4 reizes lielāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, ehokardiogrāfiski netika konstatētas nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 1,4 un 4,6 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar cilvēkiem noteiktajām terapeitiskām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo spiedienu (līdz 29 mm Hg).

Žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Koncentrācijā, kas bija zemāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo mainīgumu. Truši posakonazols bija embriotoksisks koncentrācijā, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanas izraisīto iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu bīstamību cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 80

Simetikons

Nātrija benzoāts (E 211)

Nātrija citrāta dihidrāts

Citronskābes monohidrāts

Glicerīns

Ksantāna sveķi

Glikozes šķīdums

Titāna dioksīds (E 171)

Mākslīgais ķiršu aromatizators, kas satur benzilspirtu un propilēnglikolu (E1520)

Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts iepakojums: 2 gadi

Pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: 4 nedēļas

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

105 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai pudelē (dzintarkrāsas IV klases stikls), kas noslēgta ar plastmasas, bērnam neatveramu vāciņu (polipropilēna), un mērkarote (polistirola) ar 2 atzīmēm: 2,5 ml un 5 ml.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005.gada 25.oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010.gada 25.oktobris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 100 mg posakonazola (*posaconazolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā tablete (tablete)

Dzeltena, apvalkota kapsulas formas tablete, kuras garums ir 17,5 mm, ar iespaidumu "100" vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes indicētas lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze.

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes ir indicētas lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pediatriskajiem pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 40 kg, kā arī pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri šīs zāles nepanes;
- fuzarioze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze un micetoma pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu ilgas iepriekš efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes indicētas arī invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pediatriskajiem pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 40 kg, kā arī pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kuri saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju, un kuriem ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks;
- asinsrades cilmes šūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju lielā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei un kuriem ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

Informāciju par lietošanu orofaringeālas kandidozes gadījumā lūdzam skatīt Noxafil iekšķīgi lietojamās suspensijas zāļu aprakstā.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu, kuriem posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam, uzturošā aprūpē.

### Noxafil tablešu un Noxafil suspensijas iekšķīgai lietošanai savstarpējā neaizstājamība

Tabletes nav savstarpēji aizstājamas ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, jo atšķiras šo zāļu formu dozēšanas biežums, lietošana kopā ar uzturu un panāktā zāļu koncentrācija plazmā. Tādēļ ievērojiet īpašās rekomendācijas par katras zāļu formas devu.

#### Devas

Noxafil ir pieejams arī kā 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai, 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai un 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Noxafil tabletes gan pēc ēšanas, gan tukšā dūšā parasti ļauj panākt augstāku zāļvielas ekspozīciju plazmā nekā Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai. Tādēļ optimālas zāļu koncentrācijas sasniegšanai plazmā tablešu forma ir ieteicamāka par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 40 kg, kā arī pieaugušajiem ir norādīta 1. tabulā.

Pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 40 kg iekšķīgai lietošanai ir ieteicams Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Papildu informāciju par devām skatīt zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstā.

**1. tabula.** Ieteicamā deva atkarībā no indikācijas pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 40 kg, kā arī pieaugušajiem

| Indikācija                                                                                    | Deva un terapijas ilgums<br>(skatīt 5.2. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Invazīvas aspergilozes ārstēšana (tikai pieaugušajiem)                                        | Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes vai 300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes vai 300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošana) vienu reizi dienā.<br>Tabletes devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas.<br>Ieteicamais terapijas ilgums ir 6-12 nedēļas.<br>Intravenozas ievadīšanas aizstāšana ar iekšķīgu lietošanu vai otrādi ir pieņemama, ja klīniski indicēta.                                                                  |
| Rezistentas invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI)/pacienti ar ISI, kuri nepanes 1. izvēles terapiju | Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā. Visas devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Terapijas ilgums ir atkarīgs no pamatslimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildes reakcijas.                                                                                                                                                                                                                |
| Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse                                                            | Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā. Visas devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Terapijas ilgums ir atkarīgs no neitropēnijas vai imūnsupresijas mazināšanās. Pacientiem ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastiskiem sindromiem profilakse ar Noxafil jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm <sup>3</sup> . |

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs posakonazola farmakokinētiku, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem ir normāla aknu darbība, ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas „C” smaguma pakāpes aknu slimības pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt paaugstināta koncentrācija plazmā.

### *Pediatriskā populācija*

Posakonazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni, un tās nedrīkst sasmalcināt, košļāt vai sadalīt.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisapīdu, pimozīdu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, kā arī retos gadījumos novēro *torsades de pointes* (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar venetoklaksu tā lietošanas sākuma un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfoleikozes (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. pakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Paaugstināta jutība

Informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem nav. Jāievēro piesardzība, ordinējot posakonazolu pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

### Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā ziņots par aknu reakcijām (piemēram, vieglu līdz vidēji smagu ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās parasti bija pārejoša pēc terapijas pārtraukšanas un dažos gadījumos šo testu rezultāti normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos posakonazola terapijas laikā ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu. Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt augstāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības kontrole

Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Pacienti, kuriem posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver posakonazola lietošanas pārtraukšana.

### QTc intervāla pagarināšanās

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- esošas simptomātiskas aritmijas,
- vienlaicīgi tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu ( citas zāles, nevis tās, kas minētas 4.3. apakšpunktā).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši tie, kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni.

### Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos, ja vienlaicīgi lieto arī citas zāles, kuras metabolizē CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, antidiurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome; TLS*) un neitropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

### Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), flukloksacilīns, noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons) un efavirenzs.

Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Ekspozīcija plazmā

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas ir augstāka nekā pēc posakonazola suspensijas lietošanas. Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas laika gaitā var paaugstināties dažiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

Nav pietiekami daudz farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem kuņģa un zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju). Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jānovēro, lai atklātu sēnīšinfekciju uzliesmojumu.

### Fotosensitivitātes reakcija

Posakonazols var palielināt fotosensitivitātes reakcijas risku. Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā izvairīties no saules iedarbības bez atbilstošas aizsardzības, piemēram, aizsargapģērba un saules aizsarglīdzekļa ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

### *Rifabutīns*

Rifabutīns (300 mg vienu reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{max}$  (maksimālo koncentrāciju plazmā) un samazināja AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57 % un 51 %. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna un līdzīgu induktoru (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutīna koncentrāciju plazmā.

### *Flukloksacilīns*

Flukloksacilīns (CYP450 induktors) var samazināt posakonazola koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas posakonazola un flukloksacilīna lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Efavirenzis*

Efavirenzis (400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC attiecīgi par 45 % un 50 %. No posakonazola un efavirenza vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

### *Fosamprenavīrs*

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ieteicams rūpīgi kontrolēt, vai neprogresē sēnīšinfekcijas. Fosamprenavīra atkārtotu devu (700 mg divreiz dienā 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas  $C_{max}$  un AUC (200 mg vienu reizi dienā 1. dienā, 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad 400 mg divreiz dienā 8 dienas) par attiecīgi 21 % un 23 %. Posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, nav zināma.

### *Fenitoīns*

Fenitoīns (200 mg vienu reizi dienā) samazināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC par attiecīgi 41 % un 50 %. No vienlaicīgas posakonazola un fenitoīna un līdzīgu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, primidona) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

### *H<sub>2</sub> receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori*

Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar antacīdiem, H<sub>2</sub> receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, nenovēroja klīniski nozīmīgu ietekmi. Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar

antacīdiem, H<sub>2</sub> receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, posakonazola tablešu deva nav jāpielāgo.

#### Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem var būtiski pastiprināt CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina turpmāk aprakstītā ietekme uz takrolimu, sirolimu, atazanavīru un midazolāmu. Lietojot posakonazolu vienlaicīgi ar intravenozi ievadītiem CYP3A4 substrātiem, jāievēro piesardzība un var būt jāsamazina CYP3A4 substrāta deva. Ja posakonazolu lieto vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem CYP3A4 substrātiem, kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā var būt saistīta ar nepieņemamām nevēlamām blakusparādībām, rūpīgi jākontrolē CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai nevēlamo blakusparādību rašanās un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola iedarbība ir spēcīgāka nekā pacientiem, kuriem ievadīta tāda pati deva. Pacientiem posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veselīgiem brīvprātīgajiem, un sagaidāms, ka dažādiem pacientiem tā atšķirsies, jo atšķiras posakonazola iedarbība. Posakonazola vienlaicīgas lietošanas ietekme uz CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā var būt dažāda arī vienam pacientam.

#### *Terfenadīns, astemizols, cisapīds, pimozijs, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)*

Posakonazola un terfenadīna, astemizola, cisapīda, pimozijs, halofantrīna vai hinidīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, un retos gadījumos *torsades de pointes* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Melnā rudzu grauda alkaloīdi*

Posakonazols var paaugstināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)*

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kurus metabolizē CYP3A4, koncentrāciju plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu, ārstēšana ar šiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem ir jāpārtrauc, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rabdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Kapmirtes alkaloīdi*

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti un citas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Rifabutīns*

Posakonazols paaugstināja rifabutīna C<sub>max</sub> un AUC par attiecīgi 31 % un 72 %. No posakonazola un rifabutīna vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt arī iepriekš minēto par rifabutīna ietekmi uz posakonazola līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaicīgi, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstināto rifabutīna līmeni saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, uveītu).

#### *Sirolīms*

Atkārtota posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas) C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls 3,1 līdz 17,5 reizes). Posakonazola ietekme uz sirolīma līmeni pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola iedarbības līmenis pacientiem atšķiras.

Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar sirolimu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams sirolima devu krietni samazināt un ļoti bieži jāuzrauga sirolima zemākā koncentrācija pilnasinīs. Sirolima koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaicīgas terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolima deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolima minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolima minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem rādītājiem un audu biopsijas rezultātiem.

#### *Ciklosporīns*

Pacientiem ar pārstādītu sirdi, kuri saņēma stabilas ciklosporīna devas, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, radot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja nopietnas nevēlamas blakusparādības, tostarp nefrotoksiskumu un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kuri jau saņem ciklosporīnu, ciklosporīna deva ir jāmazina (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām sākotnējās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorrigē tā deva.

#### *Takrolims*

Posakonazols paaugstināja takrolima  $C_{\max}$  un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un/vai posakonazola lietošanas pārtraukšana. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kuri jau saņem takrolimu, ieteicams samazināt takrolima devu (piemēram, līdz aptuveni vienai trešdaļai patreizējās devas). Pēc tam vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz posakonazola lietošanas pārtraukšanai rūpīgi jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.

#### *HIV proteāzes inhibitori*

Tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana paaugstinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola iekšķīgai lietojamās suspensijas lietošanas (pa 400 mg divreiz dienā) vienlaicīgi ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās attiecīgi vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls 1,2 līdz 26 reizes). Pēc posakonazola iekšķīgai lietojamās suspensijas lietošanas (pa 400 mg divreiz dienā) vienlaicīgi ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās attiecīgi vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls 0,9 līdz 4,1 reizes). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju bija saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaicīgi ar posakonazolu lietojot pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicama bieža nevēlamo blakusparādību un ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītas toksicitātes uzraudzība.

#### *Midazolāms un citi benzodiazepīni, kurus metabolizē CYP3A4*

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (0,05 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu lietošana (pa 200 mg divreiz dienā 7 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (viena 0,4 mg deva)  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls 1,7 līdz 6,4 reizes); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divreiz dienā 7 dienas palielināja intravenozi ievadīta midazolāma  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi 1,6 un 6,2 reizes (intervāls 1,6 līdz 7,6 reizes). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva)  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaicīgas lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo izvadīšanas pusperiodu no plazmas no aptuveni 3 - 4 stundām līdz 8-10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaicīgi ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kalcija kanālu blokatori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)*

Lietoja vienlaicīgi ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās nevēlamās blakusparādības un toksicitāti. Var būt jāpielāgo kalcija kanālu blokatoru deva.

*Digoksīns*

Citu azolu lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu digoksīna līmeni. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

*Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*

Glipizīdu lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

*All-trans-retīnskābe (ATRA) jeb tretinoīns*

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, līdztekus lietošana ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var palielināt tretinoīna iedarbību, kā rezultāts būs palielināta toksicitāte (īpaši hiperkalcēmija). Ārstēšanas ar posakonazolu laikā un sekojošajās dienās pēc ārstēšanas jākontrolē kalcija līmenis serumā, un, ja nepieciešams, jāapsver atbilstoša tretinoīna devas pielāgošana.

*Venetoklakss*

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa  $C_{max}$  attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Informācija par posakonazola lietošanu grūtniecēm nav pietiekama. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav pārliecinoši lielāks kā risks auglim.

Barošana ar krūti

Posakonazols izdalās žurku mātiņas pienā (skatīt 5.3 apakšpunktu). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem devā līdz 180 mg/kg (3,4 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju pacienta organismā) vai žurku mātītēm devā līdz 45 mg/kg (2,6 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju plazmā pacienta organismā). Klīniskas pieredzes, kas vērtētu posakonazola ietekmi uz cilvēku fertilitāti, nav.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām nevēlamām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Dati par drošumu iegūti galvenokārt no pētījumiem par suspensiju iekšķīgai lietošanai. Iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas drošums vērtēts > 2400 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, kuri iesaistīti klīniskajos pētījumos, un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un paaugstināts bilirubīna līmenis.

##### Posakonazola tabletes

Posakonazola tablešu drošums vērtēts 104 veseliem brīvprātīgajiem un 230 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par pretsēnīšu profilaksi.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un posakonazola tablešu drošums vērtēts 288 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par invazīvas aspergilozes ārstēšanu un no kuriem 161 pacients saņēmis koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un 127 pacienti saņēmuši tablešu zāļu formu.

Tablešu zāļu forma pētīta tikai pacientiem ar AML vai MDS, kā arī pacientiem pēc ACŠT, kuriem ir transplantāta reakcijas pret saimniekorganismu slimība (TRPSS) vai kuriem pastāv tās rašanās risks. Maksimālais ekspozīcijas ilgums tablešu zāļu formas lietošanas gadījumā bija īsāks nekā iekšķīgi lietojamās suspensijas gadījumā. Ekspozīcija plazmā pēc tablešu zāļu formas lietošanas bija augstāka nekā tā, ko novēroja, lietojot suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Posakonazola tablešu drošums vērtēts 230 pacientiem, kuri bija iesaistīti pivotālā klīniskajā pētījumā. Pacientus iesaistīja nesalīdzinošā posakonazola tablešu farmakokinētikas un drošuma pētījumā, kurā šīs zāles lietoja sēnīšslimību profilaksei. Pacientiem bija nomākta imūnās sistēmas darbība un noteiktas pamatslimības, tai skaitā hematoloģisks ļaundabīgais audzējs, neitropēnija pēc ķīmijterapijas, TRPSS vai stāvoklis pēc ACŠT. Posakonazola terapijas lietošanas ilguma mediāna bija 28 dienas. Divdesmit pacienti saņēma 200 mg dienas devu, un 210 pacienti saņēma 300 mg dienas devu (pēc lietošanas divreiz dienā 1. dienā abās kohortās).

Posakonazola tablešu un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums tika pētīts arī kontrolētā invazīvas aspergilozes ārstēšanas pētījumā. Maksimālais invazīvas aspergilozes ārstēšanas ilgums bija līdzīgs tam, kāds pētīts glābšanas terapijai ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, bet lielāks, nekā lietojot tabletes vai koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai profilakses nolūkos.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**2. tabula.** Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam\*

|                                                                        |                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                        |                                                                                                                                                                        |
| Bieži:                                                                 | neitropēnija                                                                                                                                                           |
| Retāk:                                                                 | trombocitopēnija, leikopēnija, anēmija, eozinofilija, limfadenopātija, liesas infarkts                                                                                 |
| Reti:                                                                  | hemolītiski urēmiskais sindroms, trombotiska trombocitopēniska purpura, pancitopēnija, koagulopātija, asiņošana                                                        |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>                                      |                                                                                                                                                                        |
| Retāk:                                                                 | alerģiska reakcija                                                                                                                                                     |
| Reti:                                                                  | paaugstinātas jutības reakcija                                                                                                                                         |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>                                  |                                                                                                                                                                        |
| Reti:                                                                  | virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīna daudzums asinīs, pseidoaldosteronisms                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                                                                                                                                                                        |
| Bieži:                                                                 | elektrolītu disbalanss, anoreksija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipomagniēmija                                                                                 |
| Retāk:                                                                 | hiperglikēmija, hipoglikēmija                                                                                                                                          |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            |                                                                                                                                                                        |
| Retāk:                                                                 | patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi                                                                                                                |
| Reti:                                                                  | psihotiski traucējumi, depresija                                                                                                                                       |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       |                                                                                                                                                                        |
| Bieži:                                                                 | parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija                                                                                                             |
| Retāk:                                                                 | krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs                                                                                                           |
| Reti:                                                                  | cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā neiropātija, sinkope                                                                                             |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                                                                                                                                                                        |
| Retāk:                                                                 | redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums                                                                                                                 |
| Reti:                                                                  | diplopija, skotoma                                                                                                                                                     |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                                                                                                                                                                        |
| Reti:                                                                  | dzirdes traucējumi                                                                                                                                                     |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                                                                                                                                                                        |
| Retāk:                                                                 | pagarināta QT intervāla sindroms <sup>§</sup> , novirzes elektrokardiogrammā <sup>§</sup> , sirdsklauves, bradikardija, supraventrikulāras ekstrasistoles, tahikardija |
| Reti:                                                                  | <i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija, sirds darbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja, miokarda infarkts                                |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                                                                                                                                                                        |
| Bieži:                                                                 | hipertensija                                                                                                                                                           |
| Retāk:                                                                 | hipotensija, vaskulīts                                                                                                                                                 |
| Reti:                                                                  | plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze                                                                                                                                   |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                                                                                        |
| Retāk:                                                                 | klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirītiskas sāpes, tahipnoja                                                                                              |
| Reti:                                                                  | pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonīts                                                                                                           |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>                                |                                                                                                                                                                        |
| Ļoti bieži:                                                            | slikta dūša                                                                                                                                                            |
| Bieži:                                                                 | vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta                                                        |

|                                                                      |                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk:                                                               | pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta<br>pakrūtē, atraugas, gastroezofageālā atvīļņa slimība, mutes<br>dobuma tūska |
| Reti:                                                                | kuņģa un zarnu trakta asiņošana, ileuss                                                                                                 |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:           | palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts<br>ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)                |
| Retāk:                                                               | hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija,<br>holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības<br>traucējumi         |
| Reti:                                                                | aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija,<br>aknu jutība, <i>asterixis</i>                                            |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži:                       | izsitumi, nieze                                                                                                                         |
| Retāk:                                                               | čūlas mutē, matu izkrišana, dermatīts, eritēma, petehijas                                                                               |
| Reti:                                                                | Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi                                                                                         |
| Nav zināms:                                                          | fotosensitivitātes reakcija <sup>§</sup>                                                                                                |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b><br>Retāk:     | muguras sāpes, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes,<br>ekstremitāšu sāpes                                                                |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:            | akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna<br>daudzums asinīs                                                         |
| Reti:                                                                | nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts                                                                                           |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b><br>Retāk: | menstruāciju traucējumi                                                                                                                 |
| Reti:                                                                | sāpes krūtīs                                                                                                                            |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži: | paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis), astēnija,<br>nogurums                                                                       |
| Retāk:                                                               | tūska, sāpes, drebuļi, slikta pašsajūta, diskomforta sajūta<br>krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, gļotādu iekaisums             |
| Reti:                                                                | mēles tūska, sejas tūska                                                                                                                |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Retāk:                                         | izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs,<br>novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos                         |

\* Ņemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu, koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas gadījumā.

§ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Veicot uzraudzību pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Pieredzes ar posakonazola tablešu pārdozēšanu nav.

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai devā līdz 1600 mg dienā, nenovēroja savādākas nevēlamās blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kuri lietoja mazākas devas. Vienam pacientam konstatēja nejaušu pārdozēšanu – viņš bija lietojis posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai devā 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas nevēlamas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC04.

#### Darbības mehānisms

Posakonazols nomāc enzīmu lanosterola 14 $\alpha$ -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu ergosterola biosintēzes etapu.

#### Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* sugām (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*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* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr pašlaik ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, taču to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojumu pētījumā par > 3000 klīniskiem pelējuma izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales* spp (n=81) tā bija 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

#### Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar samazinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir aizstāšanas pārņemšana mērķa proteīnā CYP51.

#### Jutības testēšanas robežvērtības

Jutības testēšanas MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus attiecībā uz posakonazolu ir noteikusi *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, un tie ir uzskaitīti šeit: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

## Klīniskā pieredze

### Pētījuma kopsavilkums par posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletēm invazīvas aspergilozes ārstēšanai

Posakonazola drošumu un efektivitāti pacientu ar invazīvu aspergilozi ārstēšanai vērtēja dublmaskētā kontrolētā pētījumā (69. pētījumā) 575 pacientiem ar apstiprinātu, varbūtēju vai iespējamu sēnīšinfekciju saskaņā ar EORTC/MSG kritērijiem.

Pacienti tika ārstēti ar posakonazola (n=288) koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai vai lietoja tabletes 300 mg devā reizi dienā (1. dienā divas reizes). Salīdzināmajā grupā pacienti tika ārstēti ar vorikonazolu (n=287), ko ievadīja intravenozi 6 mg/kg divas reizes 1. dienā, pēc tam 4 mg/kg divreiz dienā, vai arī viņi zāles lietoja iekšķīgi 300 mg divas reizes 1. dienā, pēc tam 200 mg divreiz dienā. Terapijas ilguma mediāna bija 67 dienas (posakonazolam) un 64 dienas (vorikonazolam).

Ārstēt paredzētajā populācijā (ITT) (visas pētāmās personas, kuras saņēmušas vismaz vienu pētāmo zāļu devu) 288 pacienti saņēma posakonazolu un 287 pacienti saņēma vorikonazolu.

Pilna analīzes kopas populācija (FAS) ir visas pētāmās personas no ITT populācijas, kurām pēc neatkarīga sprieduma tika noteikta apstiprināta vai varbūtēja invazīva aspergiloze: 163 pētāmās personas attiecībā uz posakonazolu un 171 pētāmā persona attiecībā uz vorikonazolu. Jebkāda cēloņa izraisīta mirstība un vispārējā klīniskā atbildes reakcija šajās divās populācijās ir parādīta attiecīgi 3. un 4. tabulā.

**3. tabula.** Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: jebkāda cēloņa izraisīta mirstība ITT un FAS populācijās līdz 42. dienai un 84. dienai

|                                                                                                                                                                                                                    | Posakonazols |           | Vorikonazols |           |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|----------------------|
| Populācija                                                                                                                                                                                                         | N            | n (%)     | N            | n (%)     | Atšķirība* (95 % TI) |
| Mirstība ITT populācijā līdz 42. dienai                                                                                                                                                                            | 288          | 44 (15,3) | 287          | 59 (20,6) | -5,3 % (-11,6, 1,0)  |
| Mirstība ITT populācijā līdz 84. dienai                                                                                                                                                                            | 288          | 81 (28,1) | 287          | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9, 4,9)   |
| Mirstība FAS populācijā līdz 42. dienai                                                                                                                                                                            | 163          | 31 (19,0) | 171          | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2, 8,8)     |
| Mirstība FAS populācijā līdz 84. dienai                                                                                                                                                                            | 163          | 56 (34,4) | 171          | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9, 13,1)    |
| * Koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta, lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Henšela svēršanas shēmu. |              |           |              |           |                      |

**4. tabula.** Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: vispārējā klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 12. nedēļā, FAS populācijā

| Populācija                                                     | Posakonazols |             | Vorikonazols |             | Atšķirība* (95 % TI) |
|----------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|----------------------|
|                                                                | N            | Sekmīgi (%) | N            | Sekmīgi (%) |                      |
| Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 6. nedēļā  | 163          | 73 (44,8)   | 171          | 78 (45,6)   | -0,6 % (-11,2, 10,1) |
| Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 12. nedēļā | 163          | 69 (42,3)   | 171          | 79 (46,2)   | -3,4 % (-13,9, 7,1)  |

\* Sekmīga vispārējā klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā izdzīvošana ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Hensela svēršanas shēmu.

#### Apvienots pētījums par posakonazola tabletēm

Pētījums 5615 bija nesalīdzinošs daudzcentru pētījums, ko veica, lai vērtētu posakonazola tablešu farmakokinētiskās īpašības, drošumu un panesamību. Pētījumu 5615 veica pacientu populācijā, kas bija līdzīga tai, kurai iepriekš pivotālā klīniskā programmā pētīja posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai. Pētījumā 5615 iegūtos farmakokinētiku un drošumu raksturojošos datus saistīja ar jau esošajiem datiem (arī efektivitāti raksturojošiem datiem) par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Pētāmo personu populāciju veidoja: 1) pacienti ar AML vai MDS, kuri iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju un kuriem bija izveidojusies vai bija paredzama būtiska neitropēnija; 2) pacienti, kuriem bija veikta ACŠT un kuri saņēma imūnsupresantu terapiju TRPSS profilaksei vai ārstēšanai. Vērtēja divu dažādu devu shēmu grupas: 200 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam lietojot 200 mg vienu reizi dienā (IA daļa), un 300 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam lietojot 300 mg vienu reizi dienā (1.B un 2. daļa).

1. dienā un 8. dienā, kad bija sasniegta līdzsvara koncentrācija, no visām 1. daļas pētāmajām personām un no daļas 2. daļas pētāmo personu paņēma sēriju FK paraugu. Turklāt lielākā pacientu populācijā vairākas dienas līdzsvara koncentrācijas laikā pirms nākamās devas lietošanas ( $C_{min}$ ) paņēma atsevišķus FK paraugus. Pamatojoties uz vidējo  $C_{min}$  koncentrāciju, 186 pētāmajām personām, kuras lietoja 300 mg devu, varēja aprēķināt prognozējamo vidējo koncentrāciju ( $C_{av}$ ).  $C_{av}$  pacientu FK analīzē konstatēts, ka 81 % pētāmo personu, kuras ārstēja ar devu 300 mg vienu reizi dienā, tika sasniegta prognozējamā līdzsvara fāzes  $C_{av}$ , kas bija 500–2500 ng/ml. Vienai pētāmajai personai (< 1 %) prognozējamā  $C_{av}$  bija zemāka par 500 ng/ml, un 19 % pētāmo personu prognozējamā  $C_{av}$  bija augstāka par 2500 ng/ml. Pētāmajām personām vidējā prognozējamā  $C_{av}$  tika sasniegta, kad līdzsvara koncentrācija bija 1970 ng/ml.

5. tabulā parādīts ekspozīcijas ( $C_{av}$ ) salīdzinājums pēc posakonazola tablešu un posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas terapeitiskās devās pacientiem, kuri tika izraudzīti kvartiļu analīzes veikšanai. Ekspozīcija pēc tablešu lietošanas kopumā ir augstāka, taču pārklājas ar ekspozīciju pēc posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas.

**5. tabula.**  $C_{av}$  kvartiļu analīzes, izmantojot datus no pivotāliem posakonazola tablešu un iekšķīgi lietojamās suspensijas pētījumiem ar pacientiem

|                                                                                                                                                                            | <b>Posakonazola tabletes</b>                                     | <b>Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai</b> |                                                            |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                            | <b>Profilakse AML un ACŠT gadījumā<br/>Pētījums 5615</b>         | <b>Profilakse TRPSS gadījumā<br/>Pētījums 316</b>   | <b>Profilakse neitropēnijas gadījumā<br/>Pētījums 1899</b> | <b>Ārstēšana — invazīva aspergiloze<br/>Pētījums 0041</b>                           |
|                                                                                                                                                                            | <b>300 mg vienu reizi dienā (1. dienā 300 mg divreiz dienā)*</b> | <b>200 mg trīsreiz dienā</b>                        | <b>200 mg trīsreiz dienā</b>                               | <b>200 mg četrreiz dienā (hospitalizācijas laikā), pēc tam 400 mg divreiz dienā</b> |
| <b>Kvartile</b>                                                                                                                                                            | <b><math>pC_{av}</math> diapazons (ng/ml)</b>                    | <b><math>C_{av}</math> diapazons (ng/ml)</b>        | <b><math>C_{av}</math> diapazons (ng/ml)</b>               | <b><math>C_{av}</math> diapazons (ng/ml)</b>                                        |
| <b>Q1</b>                                                                                                                                                                  | 442 - 1223                                                       | 22 - 557                                            | 90 - 322                                                   | 55 - 277                                                                            |
| <b>Q2</b>                                                                                                                                                                  | 1240 - 1710                                                      | 557 - 915                                           | 322 - 490                                                  | 290 - 544                                                                           |
| <b>Q3</b>                                                                                                                                                                  | 1719 - 2291                                                      | 915 - 1563                                          | 490 - 734                                                  | 550 - 861                                                                           |
| <b>Q4</b>                                                                                                                                                                  | 2304 - 9523                                                      | 1563 - 3650                                         | 734 - 2200                                                 | 877 - 2010                                                                          |
| $pC_{av}$ : prognozējamā $C_{av}$<br>$C_{av}$ = vidējā koncentrācija, mērot līdzsvara fāzē<br>*20 pacientu saņēma 200 mg vienu reizi dienā (1. dienā 200 mg divreiz dienā) |                                                                  |                                                     |                                                            |                                                                                     |

Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumu kopsavilkums

*Invazīva aspergiloze*

Iekšķīgu posakonazola suspensijas lietošanu pa 800 mg dienā dalītās devās vērtēja nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tai skaitā liposomu zāļu formām) vai itrakonazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles (pētījums 0041). Klīniskos iznākus salīdzināja ar ārēju kontrolgrupu, ko veidoja, retrospektīvi pārskatot medicīniskos pierakstus. Ārējā kontrolgrupā iekļāva 86 pacientus, kurus gandrīz vienlaicīgi un tajos pašos centros, kur ar posakonazolu ārstētos pacientus, ārstēja ar pieejamo terapiju (kā minēts iepriekš). Vairumā gadījumu gan posakonazola grupā (88 %), gan ārējā kontrolgrupā (79 %) aspergilozi uzskatīja par rezistentu pret iepriekšējo terapiju.

Kā redzams 6. tabulā, veiksmīgu atbildes reakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42 % ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26 % ārējā grupā. Tomēr šis nebija prospektīvs, randomizēts, kontrolēts pētījums, un tāpat visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu jāvērtē ar piesardzību.

**6. tabula.** Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai kopējā efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

|                                                                                                              | Posakonazola suspensija<br>iekšķīgai lietošanai | Ārējā kontrolgrupa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| Kopējā atbildes reakcija                                                                                     | 45/107 (42 %)                                   | 22/86 (26 %)       |
| <b>Veiksmīga terapija pa sugām</b><br>Viss mikoloģiski apstiprināts<br><i>Aspergillus</i> sugas <sup>2</sup> | 34/76 (45 %)                                    | 19/74 (26 %)       |
| <i>A. fumigatus</i>                                                                                          | 12/29 (41 %)                                    | 12/34 (35 %)       |
| <i>A. flavus</i>                                                                                             | 10/19 (53 %)                                    | 3/16 (19 %)        |
| <i>A. terreus</i>                                                                                            | 4/14 (29 %)                                     | 2/13 (15 %)        |
| <i>A. niger</i>                                                                                              | 3/5 (60 %)                                      | 2/7 (29 %)         |

#### *Fusarium* sugas

11 no 24 pacientiem, kuriem bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, veiksmīgi ārstēja ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kuriem nekonstatēja nepanesību vai infekcijas rezistenci pret amfotericīnu B vai itraconazolu, septiņiem pacientiem bija atbildes reakcija.

#### *Hromoblastomikoze / micetoma*

9 no 11 pacientiem veiksmīgi ārstēja ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un četriem bija micetoma, pārsvarā *Madurella* sugu izraisīta.

#### *Kokcidiomikoze*

11 no 16 pacientiem veiksmīgi ārstēja (pilnīga vai daļēja visu sākotnējo pazīmju un simptomu izzušana ārstēšanas beigās) ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

#### *Invazīvu sēnīšinfekciju (ISI) profilakse (pētījums 316 un 1899)*

Divus randomizētus, kontrolētus profilakses pētījumus veica par pacientiem, kuriem bija augsts invazīvu sēnīšinfekciju risks.

Pētījums 316 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums, kurā salīdzināja iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas (200 mg trīsreiz dienā) un flukonazola kapsulu (400 mg vienu reizi dienā) efektivitāti alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPSS). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība 16 nedēļas pēc randomizācijas, ko noteica neatkarīga, maskēta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7 dienas). Vairumam (377/600, [63 %]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3. pakāpes akūta vai hroniska ekstensīva (195/600, [32,5 %]) TRPSS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

Pētījums 1899 bija randomizēts, vērtētajam maskēts pētījums, kurā salīdzināja iekšķīgi lietojamu posakonazola suspensiju (200 mg trīsreiz dienā) un flukonazola suspensiju (400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietotu itraconazola šķīdumu (200 mg divreiz dienā) neitropēniskiem pacientiem, kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisko sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība, ko noteica neatkarīga, maskēta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība 100 dienas pēc randomizācijas. Biežākā pamatslimība (435/602, [72 %]) bija pirmreizēji diagnosticēta akūta mieloleikoze. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itraconazolam.

<sup>2</sup> Arī citas retāk sastopamas sugas vai nezināmas sugas

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Abu pētījumu rezultātus skatīt 7. un 8. tabulā. Pacientiem, kuri profilaktiski saņēma posakonazolu, *Aspergillus* infekcijas novēroja retāk nekā kontrolgrupas pacientiem.

**7. tabula.** Invazīvu sēnīšinfekciju profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| Pētījums                                       | Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai | Kontrole <sup>a</sup> | P vērtība |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)</b> |                                              |                       |           |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>            |                                              |                       |           |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 7/304 (2)                                    | 25/298 (8)            | 0,0009    |
| 316 <sup>e</sup>                               | 7/291 (2)                                    | 22/288 (8)            | 0,0038    |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>          |                                              |                       |           |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 14/304 (5)                                   | 33/298 (11)           | 0,0031    |
| 316 <sup>d</sup>                               | 16/301 (5)                                   | 27/299 (9)            | 0,0740    |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: Pētījumā 1899 tas bija laikposms no randomizācijas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, pētījumā 316 tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: Pētījumā 1899 tas bija laikposms no randomizācijas līdz 100 dienām pēc randomizācijas; pētījumā 316 tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi randomizētie

e: Visi ārstētie

**8. tabula.** Invazīvu sēnīšinfekciju profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| Pētījums                                               | Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai | Kontrole <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu aspergilozi (%)</b> |                                              |                       |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>                    |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                      | 2/304 (1)                                    | 20/298 (7)            |
| 316 <sup>e</sup>                                       | 3/291 (1)                                    | 17/288 (6)            |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>                  |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                      | 4/304 (1)                                    | 26/298 (9)            |
| 316 <sup>d</sup>                                       | 7/301 (2)                                    | 21/299 (7)            |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: Pētījumā 1899 tas bija laikposms no randomizācijas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, pētījumā 316 tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: Pētījumā 1899 tas bija laikposms no randomizācijas līdz 100 dienām pēc randomizācijas; pētījumā 316 tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi randomizētie

e: Visi ārstētie

Pētījumā 1899 konstatēja nozīmīgu jebkāda cēloņa mirstības samazināšanos posakonazola grupā [POS 49/304 (16 %), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22 %);  $p = 0,048$ ]. Balstoties uz *Kaplan-Meier* aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc randomizācijas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šo labvēlīgo ietekmi uz dzīvildzi pierādīja, analizējot iekļaujot gan visus nāves cēloņus ( $P = 0,0354$ ), gan ISI izraisītu nāvi ( $P = 0,0209$ ).

Pētījumā 316 kopējā mirstība bija līdzīga (POS, 25 %; FLU, 28 %); taču, salīdzinot ar FLU grupu (12/299;  $P = 0,0413$ ), ISI izraisītas nāves īpatsvars POS grupā (4/301) bija nozīmīgi mazāks.

### Pediatriskā populācija

Pieredze ar posakonazola tablešu lietošanu pediatriskā populācijā ir ierobežota.

Pētījumā par invazīvu aspergilozi trīs 14-17 gadus veci pacienti saņēma posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletes 300 mg dienā (1. dienā divas reizes, pēc tam reizi dienā).

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ir pierādīts posakonazola (Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai; Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai) drošums un efektivitāte. Posakonazola lietošanu šīs vecuma grupas pacientiem apstiprina pierādījumi, kas iegūti atbilstošos un labi kontrolētos pētījumos par posakonazola lietošanu pieaugušajiem, un pediatriskajos pētījumos iegūtie dati par posakonazola farmakokinētiku un drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pediatriskajos pētījumos netika atklāti jauni drošuma signāli, kas būtu saistīti ar posakonazola lietošanu pediatriskiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

### Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) ieguva daudzkārtējus, laikā saskaņotus EKG pierakstus 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18–85 gadu vecumā. Nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (*Fridericia*) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, nenovēroja.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Farmakokinētiskā /farmakodinamiskā attiecība

Novērota sakarība starp kopējo zāļu iedarbību, kas dalīta ar MIC (AUC/MIC), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~ 200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (ieteicamās lietošanas shēmas skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

### Uzsūkšanās

Posakonazola tabletes uzsūcas ar mediānu  $T_{max}$  4 līdz 5 stundas, un pēc vienas un vairāku līdz 300 mg devu lietošanas tām ir raksturīga devai proporcionāla farmakokinētika.

Pēc vienreizējas posakonazola tablešu 300 mg devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem pēc trekas maltītes AUC<sub>0-72 stundas</sub> un  $C_{max}$  vērtības bija augstākas nekā šīs pašas vērtības pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā (51 % un 16 %, vērtējot attiecīgi AUC<sub>0-72 stundas</sub> un  $C_{max}$ ). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, posakonazola  $C_{av}$  ir par 20 % lielāka, ja to lieto kopā ar ēdienu, nekā tukšā dūšā.

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas laika gaitā var paaugstināties dažiem pacientiem. Iemesls šai laika atkarībai nav pilnībā noskaidrots.

### Izkliede

Pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem vidējais šķietamais izklijes tilpums pēc posakonazola tablešu lietošanas ir 394 l (42 %), variējot no 294 līdz 583 l.

Posakonazols izteikti (>98 % apmērā) saistās pie proteīniem, galvenokārt pie seruma albumīniem.

### Biotransformācija

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta, un tā koncentrāciju nevarētu ietekmēt CYP450 enzīmu inhibitori. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda konjugāti, atklāts tikai niecīgs daudzums oksidatīvu (CYP450 mediētu) metabolītu. Urīnā un izkārnījumos izvadītie metabolīti ir aptuveni 17 % no ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas.

### Eliminācija

Posakonazols pēc tablešu lietošanas tiek lēni izvadīts: vidējais pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir 29 stundas (diapazons no 26 līdz 31 stundai), un vidējais šķietamais klīrenss variē no 7,5 līdz 11 l/h. Pēc  $^{14}\text{C}$ -posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14 % no radioaktīvi iezīmētās devas (< 0,2 % no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Lietojot 300 mg devu (vienu reizi dienā pēc divreiz dienā lietotas piesātinošās devas 1. dienā), stabila koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6. dienā.

### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, kurā vērtēta posakonazola farmakokinētika, tika prognozēta posakonazola koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī pacientiem, kuriem invazīvu sēnīšinfekciju ārstēšanai vai profilaksei tiek lietots posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vai tabletes 300 mg reizi dienā pēc lietošanas divas reizes dienā 1. dienā.

**9. tabula.** Populācijā prognozētā posakonazola koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī (10. procentile, 90. procentile) pacientiem pēc posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai vai tablešu lietošanas 300 mg reizi dienā (1. dienā divas reizes)

| Devu shēma                                 | Populācija                       | $C_{av}$ (ng/ml)     | $C_{min}$ (ng/ml)   |
|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| Tablete (tukšā dūšā)                       | Profilakse                       | 1550<br>(874; 2690)  | 1330<br>(667; 2400) |
|                                            | Invazīvas aspergilozes ārstēšana | 1780<br>(879; 3540)  | 1490<br>(663; 3230) |
| Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai | Profilakse                       | 1890<br>(1100; 3150) | 1500<br>(745; 2660) |
|                                            | Invazīvas aspergilozes ārstēšana | 2240<br>(1230; 4160) | 1780<br>(874; 3620) |

Posakonazola farmakokinētikas analīze pacientu populācijā ļauj secināt, ka rasei, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un slimībai (profilakse vai ārstēšana) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētiku.

### *Bērni (< 18 gadi)*

Pieredze ar posakonazola tablešu lietošanu pediatrikajā populācijā ir ierobežota (n=3). Pediatrikajiem pacientiem novērtēta iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas farmakokinētika. Pēc 800 mg posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas dienā dalītās devās invazīvu sēnīšinfekciju ārstēšanai vidējā minimālā koncentrācija plazmā 12 pacientiem 8 – 17 gadu vecumā (776 ng/ml) bija līdzīga koncentrācijai 194 pacientiem 18 – 64 gadu vecumā (817 ng/ml). Farmakokinētikas datu par bērnu vecuma pacientiem, kas jaunāki par 8 gadiem, nav. Profilakses pētījumos vidējā desmit pusaudžu (13 - 17 gadus vecu) posakonazola līdzsvara vidējā koncentrācija ( $C_{av}$ ) bija līdzīga pieaugušajiem ( $\geq 18$  gadus veciem) konstatētai  $C_{av}$ .

### *Dzimums*

Posakonazola tablešu farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

### *Gados vecāki cilvēki*

Kopumā drošuma atšķirības starp geriatriskiem un gados jaunākiem pacientiem nav novērotas.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar vecumu. Posakonazola  $C_{av}$  jauniem un gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) ir līdzīga, tomēr  $C_{av}$  ir palielināta par 11 % ļoti veciem cilvēkiem ( $\geq 80$  gadi). Tādēļ ieteicams rūpīgi novērot ļoti vecus pacientus ( $\geq 80$  gadi), lai pamanītu nevēlamas blakusparādības.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai farmakokinētika jauniem un gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) ir līdzīga.

No vecuma atkarīgās farmakokinētikas atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, tādēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Rase*

Dati par posakonazola tablešu lietošana dažādu rasu cilvēkiem nav pietiekami.

Novērota neliela (16 %) posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai AUC un  $C_{\max}$  samazināšanās melnādainiem indivīdiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Tomēr posakonazola drošuma raksturojums, salīdzinot melnādainos un baltādainos cilvēkus, bija līdzīgs.

#### *Ķermeņa masa*

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu. Pacientiem, kuriem tā ir  $> 120$  kg,  $C_{av}$  ir samazināta par 25 %, bet pacientiem, kuriem tā ir  $< 50$  kg,  $C_{av}$  ir palielināta par 19 %. Tādēļ ieteicams rūpīgi novērot, vai pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 120 kg, nav sēnīšinfekciju uzliesmojumi.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pēc atsevišķas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas lietošanas nekonstatēja vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu ( $n = 18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku, tāpēc deva nav jāpielāgo. Indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) posakonazola AUC bija ļoti mainīgs [ $> 96$  % CV (*coefficient of variance*)] salīdzinājumā ar citām nieru traucējumu grupām [ $< 40$  % CV]. Tomēr, tā kā posakonazols netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav paredzama, un devas pielāgošana netiek ieteikta. Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

Līdzīgi ieteikumi attiecināmi arī uz posakonazola tabletēm, tomēr konkrēts pētījums ar posakonazola tabletēm nav veikts.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem („A” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem („B” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem („C” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (6 pacienti grupā) pēc vienreizējas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai 400 mg devas iekšķīgas lietošanas vidējais AUC bija 1,3 - 1,6 reizes lielāks nekā atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītās aktīvās vielas koncentrācijas nenoteica, un nav iespējams izslēgt, ka nesaistītā posakonazola iedarbības intensitāte palielinās vairāk par novēroto kopējā AUC palielināšanos par 60 %. Eliminācijas pusperioda ( $t_{1/2}$ ) ilgums attiecīgajās grupās palielinājās no aptuveni 27 stundām līdz ~ 43 stundām. Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošanu neiesaka, tomēr tā kā iespējama lielāka zāļu ekspozīcija plazmā, ieteicams ievērot piesardzību.

Līdzīgi ieteikumi attiecināmi arī uz posakonazola tabletēm, tomēr konkrēts pētījums ar posakonazola tabletēm nav veikts.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kā jau novērots citu azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroīdu hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar posakonazolu. Virsnieru nomākumu novēroja toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, kuriem kopējā iedarbība līdzinājās vai pārsniedza to, kas tiek iegūta ar terapeitiskām devām cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas  $\geq 3$  mēnešus zemākā sistēmiskā koncentrācijā, nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma

devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos par suņiem un pērtiķiem nenovēroja nekādu funkcionālu iedarbību uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu pie sistēmiskās koncentrācijas, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

Divu gadu pētījumā žurkām novēroja plaušu fosfolipidozi alveolu dilatācijas un obstrukcijas dēļ. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad maksimālā koncentrācija plazmā bija 8,5 reizes augstāka nekā koncentrācija, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, nenovēroja ietekmi uz elektrokardiogrammām, tai skaitā QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 2,1 reizes lielāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām, ehokardiogrāfiski nekonstatēja nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 2,1 un 8,5 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar cilvēkiem noteiktajām terapeitiskajām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo asinsspiedienu (līdz 29 mm-Hg).

Ar žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Pie kopējās sistēmiskās iedarbības, kas bija mazāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo dzīvotspēju. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks pie kopējās sistēmiskās iedarbības, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanu saistītu iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu bīstamību cilvēkam.

Neklīniskajā pētījumā, kurā posakonazols intravenozi tika ievadīts ļoti jauniem suņiem (dozēšana no 2-8 nedēļu vecuma), eksperimenta dzīvnieku grupā pieauga palielinātu galvas smadzeņu ventrikulu rašanās biežums salīdzinājumā ar paralēlu dzīvnieku kontrolgrupu. Pēc turpmākā 5 mēnešu perioda, kura laikā dzīvnieki nesaņēma nekādu terapiju, palielinātu galvas smadzeņu ventrikulu biežums kontroles un eksperimenta dzīvnieku grupās neatšķīrās. Suņiem, kam tika konstatēta šī atrade, nebija neiroloģisku, uzvedības vai attīstības patoloģiju, un līdzīgas galvas smadzeņu pārmaiņas netika novērotas ne pēc posakonazola iekšķīgas lietošanas nepieaugušiem suņiem (4 dienu līdz 9 mēnešu vecumā), ne pēc posakonazola intravenozas ievadīšanas nepieaugušiem suņiem (10 līdz 23 nedēļu vecumā). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Silīcija dioksīds (dentāla tipa)  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts  
Makrogols 3350  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes ir iepakotas PVH/ polihlortrifluoretilēna lamināta blisteros ar izspiežamu alumīnija pārklājumu.

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes ir iepakotas blisteros, un kartona kastītēs ir pa 24 (2x12) vai 96 (8x12) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| EU/1/05/320/002 | 24 tabletes |
| EU/1/05/320/003 | 96 tabletes |

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2005. gada 25. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 25. oktobris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 300 mg posakonazola (*posaconazolam*).

Katrā ml ir 18 mg of posakonazola.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir 462 mg (20 mmol) nātrija.

Katrā flakonā ir 6680 mg ciklodekstrīna (betadeksa sulfobutylētera nātrija sāls veidā (SBECD)).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze.

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri šīs zāles nepanes;
- fuzarioze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze un micetoma pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles.

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu ilgas iepriekš efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai indicēts arī invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kas saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju un radīs lielu invazīvas sēnīšinfekcijas risku;
- asinsrades cilmsūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju lielā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku (*graft versus host disease*; GVHD) profilaksei un kam ir liels invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

Par lietošanu orofaringeālas kandidozes ārstēšanai, lūdzu, skatīt Noxafil suspensijas iekšķīgai lietošanai zāļu aprakstu.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu, kuriem posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam, uzturošā aprūpē.

### Devas

Noxafil ir pieejams arī iekšķīgai lietošanai (Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes, 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai un 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai). Līdzko pacienta stāvoklis atļauj, ieteicams pāriet uz iekšķīgu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā deva norādīta 1. tabulā.

### 1. tabula. Ieteicamā deva atkarībā no indikācijas

| Indikācija                                                                               | Deva un terapijas ilgums<br>(skatīt 5.2. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Invazīvas aspergilozes ārstēšana<br>(tikai pieaugušajiem)                                | Piesātinošā deva 300 mg Noxafil (300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai vai trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošana vai trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā. Tablešu devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Ieteicamais terapijas ilgums ir 6-12 nedēļas.<br>Intravenozas ievadīšanas nomaiņa ar iekšķīgu lietošanu vai otrādi ir pieņemama, ja klīniski indicēta. |
| Rezistentā invazīva sēnīšinfekcija (ISI)/pacienti ar ISI, kas nepanes 1. rindas terapiju | <b>Pieaugušajiem:</b><br>Piesātinošo devu pa 300 mg Noxafil divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam pa 300 mg reizi dienā. Terapijas ilgums atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                          | <b>Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz &lt;18 gadiem:</b><br>6 mg/kg piesātinošā deva (maksimālā deva 300 mg) divas reizes dienā pirmajā dienā, turpmāk – 6 mg/kg (maksimālā deva 300 mg) vienu reizi dienā. Terapijas ilgums ir atkarīgs no pamatslimības smaguma pakāpes, atveseļošanās pēc imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.                                                                                                                                      |
| Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse                                                       | <b>Pieaugušajiem:</b><br>Piesātinošo devu pa 300 mg Noxafil divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam pa 300 mg reizi dienā. Terapijas ilgums atkarīgs no atveseļošanās pēc neitropēnijas vai imūnsupresijas. Pacientiem ar AML vai MDS profilakse ar Noxafil jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofīlo leikocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm <sup>3</sup> .                                                    |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz &lt; 18 gadiem:</b><br/> 6 mg/kg piesātinošā deva (maksimālā deva 300 mg) divas reizes dienā pirmajā dienā, turpmāk – pa 6 mg/kg (maksimālā deva 300 mg) vienu reizi dienā. Terapijas ilgums ir atkarīgs no atveseļošanās pēc neitropēnijas vai imūnsupresijas. Pacientiem ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastiskiem sindromiem profilaktiskā terapija ar Noxafil ir jāsāk vairākas dienas pirms paredzamā neitropēnijas sākuma un jāturpina 7 dienas pēc brīža, kad neitrofilo leikocītu skaits ir palielinājies virs 500 šūnām uz mm<sup>3</sup>.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Noxafil jāievada caur centrālo venozo līniju, arī caur centrālo venozo katetru vai perifēri ievietotu centrālo katetru (PICC), lēnā intravenozā infūzijā aptuveni 90 minūtēs. Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt *bolus* veidā. Ja nav pieejams centrālais venozais katetrs, var ievadīt vienu infūziju caur perifēro venozo katetru. Ievadot caur perifēro venozo katetru, infūzija jāveic aptuveni 30 minūtēs (skatīt 4.8. un 6.6. apakšpunktus).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min) paredzama intravenozās nesējvielas – betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls (SBECD) – uzkrāšanās. Šiem pacientiem jālieto perorālās Noxafil zāļu formas, ja vien guvuma un riska vērtējums pacientam attaisno Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanu. Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē kreatinīna līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas „C” smaguma pakāpes aknu slimības pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku salīdzinājumā ar cilvēkiem ar normālu aknu funkciju pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt palielināta koncentrācija plazmā.

##### *Pediatriskā populācija*

Posakonazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta.

Klīniskie dati nav pieejami.

Saistībā ar pirmsklīniskajiem datiem par drošumu Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nevajadzētu lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas ir jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu). Noxafil jāievada caur centrālo venozo līniju, arī caur centrālo venozo katetru vai perifēri ievietotu centrālo katetru (PICC), lēnā intravenozā (i.v.) infūzijā aptuveni 90 minūtēs (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt *bolus* veidā.

Ja nav pieejams centrālais venozais katetrs, var ievadīt vienu infūziju caur perifēro venozo katetru. Ievadot caur perifēro venozo katetru, infūzija jāveic aptuveni 30 minūtēs, lai mazinātu reakcijas iespējamību infūzijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisapriīdu, pimoziīdu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas palielināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, kā arī retos gadījumos novēro *torsades de pointes* (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar venetoklaksu tā lietošanas sākuma un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfocitozes (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. pakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Paaugstināta jutība

Nav informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Jāievēro piesardzība, ordinējot posakonazolu pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

##### Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā tika ziņots par aknu blakusparādībām (piemēram, ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti parasti bija pārejoši pēc terapijas pārtraukšanas, un dažos gadījumos tie normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos terapijas laikā tika ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu.

Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt lielāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

##### Pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem uzraudzība

Mainīgās kopējās iedarbības dēļ pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai neuzliesmo sēnīšinfekcijas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

##### Aknu darbības kontrole

Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Pacienti, kuriem posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāpārskat posakonazola lietošanas pārtraukšana.

##### QTc intervāla pagarināšanās

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un par kuriem ir zināms, ka tie pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- simptomātiskas aritmijas,
- vienlaikus tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (savādākas zāles, nekā tika minētas 4.3. apakšpunktā).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši tie, kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni. Pacientiem vidējā maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) pēc posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas ir 4 reizes lielāka nekā pēc suspensijas iekšķīgai lietošanai ievadīšanas. Nevar izslēgt pastiprinātu ietekmi uz QTc intervālu. Īpaša uzmanību vēlams pievērst

gadījumos, kad posakonazolu ievada perifēri, jo ieteiktais 30 minūšu infūzijas laiks var vēl vairāk palielināt  $C_{max}$ .

#### Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos, ja vienlaicīgi lieto arī citus medikamentus, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, anti-diurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome*; *TLS*) un neitropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

#### Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), flukloksacilīns, noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons) un efavirenzs.

Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ekspozīcija plazmā

Pēc intravenozas posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas koncentrācija plazmā parasti ir lielāka nekā pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai ievadīšanas. Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola ievadīšanas dažiem pacientiem ar laiku var palielināties (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Trombembolijas gadījumi

Trombembolijas gadījumi ir identificēti kā potenciāls risks posakonazola koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai, bet netika novēroti klīniskajos pētījumos. Klīniskos pētījumos novēroja tromboflebītu sastopamību. Jāievēro piesardzība jebkurai trombembolijas pazīmei vai simptomam (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

#### Fotosensitivitātes reakcija

Posakonazols var palielināt fotosensitivitātes reakcijas risku. Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā izvairīties no saules iedarbības bez atbilstošas aizsardzības, piemēram, aizsargapģērba un saules aizsarglīdzekļa ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

#### Nātrijs

Šīs zāles satur 462 mg (20 mmol) nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 23 % no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas.

Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 46 % no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas. Tiek uzskatīts, ka Noxafil 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir ar "lielu" nātrija daudzumu. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar samazinātu nātrija daudzumu.

#### Ciklodekstrīns

Šīs zāles satur 6680 mg ciklodekstrīna katrā flakonā.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tālāk sniegtā informācija iegūta no datiem par posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai vai agrīno tablešu zāļu formu lietošanas. Visas zāļu mijiedarbības ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai, izņemot tās, kas ietekmē posakonazola uzsūkšanos (saistītas ar kuņģa pH un motilitāti), uzskata par atbilstošām arī posakonazola koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai.

##### Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u. c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, daži pretkrampju līdzekļi u. c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

##### *Rifabutīns*

Rifabutīns (300 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{max}$  (maksimālo koncentrāciju plazmā) un AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57 % un 51 %. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna un līdzīgu induktoru (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutīna koncentrāciju plazmā.

##### *Flukloksacilīns*

Flukloksacilīns (CYP450 induktors) var samazināt posakonazola koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas posakonazola un flukloksacilīna lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Efavirenzis*

Efavirenzis (pa 400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC atbilstoši par 45 % un 50 %. Jāvairās no posakonazola un efavirenza lietošanas vienlaikus, izņemot gadījumus, kad lietošanas sniegtais ieguvums ir lielāks nekā pacientam radītais risks.

##### *Fosamprenavīrs*

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas samazināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaikus lietošana, ieteicams rūpīgi kontrolēt, vai neprogresē sēnīšinfekcijas. Fosamprenavīra atkārtotu devu (700 mg divreiz dienā x 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai  $C_{max}$  un AUC (200 mg vienreiz dienā 1. dienā, 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad 400 mg divreiz dienā x 8 dienas) par attiecīgi 21 % un 23 %. Nav zināma posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaikus ar ritonavīru.

##### *Fenitoīns*

Fenitoīns (200 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC par attiecīgi 41 % un 50 %. No vienlaicīgas posakonazola un fenitoīna un līdzīgu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, primidona) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

##### Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem var izraisīt pastiprinātu CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina zemāk raksturotā ietekme uz takrolimu, sirolimu, atazanavīru un midazolāmu. Ir jāievēro piesardzība, lietojot vienlaicīgi intravenozi posakonazolu ar CYP3A4 substrātu, un var būt nepieciešamība samazināt CYP3A4 substrāta devu. Ja posakonazols tiek lietots vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu CYP3A4 substrātu, kuram palielinās koncentrācija plazmā, tad var būt sagaidāmas nevēlamas blakusparādības. CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai blakusparādību rašanās ir cieši jāuzrauga, un pēc vajadzības jāpielāgo deva.

*Terfenadīns, astemizols, cisaprīds, pimozijs, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)*

Posakonazola un terfenadīna, astemizola, cisaprīda, pimozijs, halofantrīna vai hinidīna lietošana vienlaikus ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, un retos gadījumos *torsades de pointes* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Melnā rudzu grauda alkaloīdi*

Posakonazols var palielināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)*

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību, līmeni plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem ir jāpārtrauc, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rabdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Kapmirtes alkaloīdi*

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti un citas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rifabutīns*

Posakonazols pēc iekšķīgas lietošanas paaugstināja rifabutīna  $C_{max}$  un AUC par attiecīgi 31 % un 72 %. Jāizvairās no vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna lietošanas, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt arī iepriekš minēto par rifabutīna ietekmi uz posakonazola līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaikus, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstināto rifabutīna līmeni saistītās blakusparādības (piemēram, uveītu).

*Sirolīms*

Atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas)  $C_{max}$  un AUC atbilstoši vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls no 3,1 līdz 17,5 reizēm). Posakonazola ietekme uz sirolīma līmeni pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola līmenis pacientiem atšķiras. Posakonazola lietošana vienlaikus ar sirolīmu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no lietošanas vienlaikus nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams sirolīma devu krietni mazināt, un bieži jāuzrauga zemākā sirolīma koncentrācija asinīs. Sirolīma koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaikus terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolīma deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolīma minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaikus ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolīma minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem raksturlielumiem un audu biopsijas rezultātiem.

*Ciklosporīns*

Pacientiem ar pārstādītu sirdi, kas saņēma stabilas ciklosporīna devas, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, izraisot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja nopietnas blakusparādības, tostarp nefrotoksiskumu un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kas jau saņem

ciklosporīnu, ciklosporīna deva ir jāmazina (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām sākotnējās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorrigē tā deva.

#### *Takrolims*

Posakonazols paaugstināja takrolima  $C_{\max}$  un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kas izraisa hospitalizāciju un/vai nepieciešamību pārtraukt posakonazola lietošanu. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kas jau saņem takrolīmu, ieteicams takrolima devu samazināt (piemēram, par vienu trešdaļu no pašreizējās devas). Pēc tam rūpīgi ir jāveic takrolima līmeņa kontrole asinīs vienlaicīgās lietošanas laikā un pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, un, ja nepieciešams, attiecīgi jāpielāgo takrolima deva.

#### *HIV proteāzes inhibitori*

Tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana palielinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgas lietošanas (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls no 1,2 līdz 26 reizēm). Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgas lietošanas (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls no 0,9 līdz 4,1 reizēm). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju tika saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaikus ar posakonazolu lietojot pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicama bieža blakusparādību un ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītas toksicitātes uzraudzība.

#### *Midazolāms un citi benzodiazepīni, kas metabolizējas ar CYP3A4*

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (0,05 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu lietošana (pa 200 mg divas reizes dienā 7 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (viena 0,4 mg deva)  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši vidēji 1,3 un 4,6 reizes (diapazons no 1,7 līdz 6,4 reizēm); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divas reizes dienā 7 dienas palielināja intravenozi ievadīta midazolāma  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši 1,6 un 6,2 reizes (intervāls no 1,6 līdz 7,6 reizēm). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva)  $C_{\max}$  un AUC atbilstoši 2,2 un 4,5 reizes. Turklāt vienlaikus lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu no aptuveni 3–4 stundām līdz 8–10 stundām. Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaikus ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kalcija kanālu blokatori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)*

Lietojojot vienlaikus ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās blakusparādības un toksicitāti. Var būt nepieciešama kalcija kanālu blokatoru devas pielāgošana.

#### *Digoksīns*

Citu azolu lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu digoksīna līmeni. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā, un, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

#### *Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*

Gipizīdu lietojot vienlaikus ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

#### *All-trans-retīnskābe (ATRA) jeb tretinoīns*

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, līdztekus lietošana ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var palielināt tretinoīna iedarbību, kā rezultāts būs palielināta toksicitāte (īpaši hiperkalcēmija). Ārstēšanas ar posakonazolu laikā un sekojošajās dienās pēc ārstēšanas jākontrolē kalcija līmenis serumā, un, ja nepieciešams, jāapsver atbilstoša tretinoīna devas pielāgošana.

#### *Venetoklakss*

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa  $C_{max}$  attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav pietiekami daudz informācijas par posakonazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav skaidri izteikti lielāks nekā risks auglim.

#### Barošana ar krūti

Posakonazols izdalās žurku mātiņas pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, zīdīšana ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja žurku tēviņu auglību, lietojot devas līdz 180 mg/kg (2,8 reizes lielāka deva par 300 mg intravenozu devu cilvēkam), un žurku mātišu auglību, lietojot devas līdz 45 mg/kg (3,4 reizes lielāka deva par 300 mg divreiz dienā). Nav klīniskas pieredzes, kurā vērtēta posakonazola ietekme uz cilvēku auglību.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Dati par lietošanas drošumu galvenokārt iegūti iekšķīgi lietojamās suspensijas pētījumos.

Iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas drošums vērtēts > 2400 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, kuri iesaistīti klīniskajos pētījumos, un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un paaugstināts bilirubīna līmenis.

#### Posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums vērtēts 72 veseliem brīvprātīgajiem un 268 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par pretsēnīšu profilaksi. Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un posakonazola tabletes drošums vērtēts 288 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par invazīvas aspergilozes ārstēšanu un no

kuriem 161 pacients saņēma koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un 127 pacienti saņēma tablešu zāļu formu.

Posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pētīts pacientiem ar AML un MDS un pacientiem pēc HSCT vai ar tikai GVHD, vai tā risku. Maksimālais koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas ilgums bija mazāks nekā suspensijas iekšķīgai lietošanai gadījumā. Kopējais daudzums plazmā pēc infūziju šķīduma ievadīšanas bija lielāks nekā pēc suspensijas iekšķīgai lietošanai.

Sākotnējos pētījumos par veselīgiem brīvprātīgajiem atsevišķas posakonazola devas, kas ievadītas infūzijas veidā 30 minūtēs caur perifēro venozo katetru, bija saistītas ar 12 % reakciju infūzijas vietā sastopamību (4 % tromboflebīta sastopamību). Vairāku posakonazola devu, kas ievadītas caur perifēro venozo katetru, lietošana bija saistīta ar tromboflebītu (60 % sastopamība). Tāpēc turpmākos pētījumos posakonazolu ievadīja caur centrālo venozo katetru. Ja centrālais venozais katetrs nebija uzreiz pieejams, pacienti varēja saņemt vienu infūziju 30 minūtēs caur perifēro venozo katetru. Perifērās infūzijas laiks, ilgāks par 30 minūtēm, izraisīja biežākas reakcijas infūzijas vietā un tromboflebītu.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas drošums klīniskos pētījumos vērtēts 268 pacientiem. Pacienti tika iekļauti nesalīdzinošā farmakokinētikas un drošuma posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pētījumā, to lietojot pretsēnīšu profilaksei (pētījums 5520). Vienpadsmit pacientu saņēma vienu 200 mg posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devu, 21 pacients saņēma 200 mg dienas devu vidēji 14 dienas un 237 pacienti saņēma 300 mg dienas devu vidēji 9 dienas. Nav pieejami dati par lietošanas drošumu, lietojot > 28 dienām. Datu par lietošanas drošumu gados vecākiem cilvēkiem ir maz.

Biežāk ziņotās blakusparādības (> 25 %), kas radās posakonazola intravenozās dozēšanas fāzē, lietojot pa 300 mg reizi dienā, bija caureja (32 %).

Biežākā blakusparādība (> 1 %), kuras dēļ pārtrauca posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanu pa 300 mg reizi dienā, bija AML (1 %).

Posakonazola tablešu un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums tika pētīts arī kontrolētā invazīvas aspergilozes ārstēšanas pētījumā. Maksimālais invazīvās aspergilozes ārstēšanas ilgums bija līdzīgs tam, kāds pētīts glābšanas terapijai ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, bet lielāks, nekā lietojot tabletes vai koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai profilakses nolūkos.

*Posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums*

Posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai drošums ir vērtēts, šīs zāles profilaktiski lietojot 115 pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Pediatriskiem pacientiem ar nomāktu imūnsistēmas darbību un zināmu vai prognozētu neitropēniju lietotās posakonazola devas bija 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg vai 6 mg/kg.

Ziņotās nevēlamās blakusparādības kopumā atbilda profilam, kāds sagaidāms pediatriskā onkoloģisko slimnieku populācijā, kuriem tiek ārstētas ļaundabīgas slimības, vai posakonazola drošuma profilam pieaugušajiem.

Ārstēšanas laikā visbiežāk (>2 %) ziņotās nevēlamās blakusparādības bija alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (2,6 %), aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (3,5 %) un izsītumi (2,6 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$ ); retāk ( $\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$ ); reti ( $\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**2. tabula.** Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam\*

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:              | neitropēnija<br>trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija, eozinofilija,<br>limfadenopātija, liesas infarkts<br>hemolītiskais urēmiskais sindroms, trombotiskā<br>trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, koagulopātija,<br>hemorāģija                                                                                          |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                      | alerģiska reakcija<br>paaugstinātas jutības reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b><br>Reti:                                            | virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīnu daudzums<br>asinīs, pseidoaldosteronisms                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:                               | elektrolītu līdzsvara traucējumi, anoreksija, samazināta<br>ēstgriba, hipokaliēmija, hipomagniēmija<br>hiperglikēmija, hipoglikēmija                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                            | patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi<br>psihiskie traucējumi, depresija                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                             | parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija<br>krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs<br>cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā<br>neiropātija, sinkope                                                                                                                    |
| <b>Acu bojājumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                                    | redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums<br>diplopija, skotoma                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b><br>Reti:                                                | dzirdes traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                      | pagarināta QT intervāla sindroms <sup>§</sup> , patoloģiska<br>elektrokardiogramma <sup>§</sup> , sirdsklauves, bradikardija,<br>supraventrikulāras ekstrasistoles, tahikardija<br><i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija<br>sirds darbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja<br>miokarda infarkts |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                         | hipertensija<br>hipotensija, tromboflebīts, vaskulīts<br>plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b><br>Retāk:<br>Reti: | klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirālas sāpes,<br>tahipnoja<br>pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonīts                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži:<br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:     | slikta dūša<br>vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta<br>pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta<br>pakrūtē, atraugas, gastroezofagāla refluksa slimība, tūska mutē<br>kuņģa un zarnu trakta hemorāģija, zarnu aizsprostojums                       |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:           | palielināti aknu darbības testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)<br>hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija, holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības traucējumi<br>aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija, aknu jutīgums, <i>asterixis</i> |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:<br>Nav zināms:        | izsitumi, nieze<br>čūlas mutē, alopēcija, dermatīts, eritēma, petehijas<br>Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi<br>fotosensitivitātes reakcija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                         |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b><br>Retāk:                        | muguras sāpes, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                      | akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs<br>nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b><br>Retāk:<br>Reti:           | menstruāli traucējumi<br>sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti: | drudzis, astēnija, nespēks<br>tūska, sāpes, drebuļi, vājums, diskomforta sajūta krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, sāpes infūzijas vietā, flebīts infūzijas vietā, tromboze infūzijas vietā, gļotādu iekaisums<br>mēles tūska, sejas tūska                                                                                             |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Retāk:                                                            | izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs, novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos                                                                                                                                                                                                                                   |

\* Ņemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu, koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas gadījumā.

§ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Veicot uzraudzību pēc posakonozola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Nav posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pārdozēšanas pieredzes.

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma līdz 1600 mg posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai dienas devas, nenovēroja savādākas blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kas lietoja mazākas devas. Vienam pacientam tika konstatēta nejauša posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pārdozēšana – viņš bija lietojis 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02A C04.

##### Darbības mehānisms

Posakonazols nomāc enzīmu lanosterola 14 $\alpha$ -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu etapu ergosterola biosintēzē.

##### Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* sugām (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*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* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr pašreiz ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, bet to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojumu pētījumā par > 3000 klīniskiem pelējuma izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales* spp (n=81) tā bija 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

##### Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar samazinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir aminoskābju substitūcijas mērķa proteīnā CYP51.

##### Jutības testēšanas robežvērtības

Jutības testēšanas MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus attiecībā uz posakonazolu ir noteikusi *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, un tie ir uzskaitīti šeit: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

##### Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

## Klīniskā pieredze

### Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pārejas pētījuma kopsavilkums

5520. pētījums bija nesalīdzinošs, daudzcentru pētījums, kas veikts, lai vērtētu posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai farmakokinētiskās īpašības, lietošanas drošumu un panesamību.

5520. pētījumā kopumā piedalījās 279 pētāmās personas, no kurām 268 saņēma vismaz vienu posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devu. 0. kohortā bija paredzēts vērtēt vienas posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devas panesamību, ievadot to caur centrālo līniju.

Pētāmās personas 1. un 2. kohortā bija pacienti ar AML vai MDS, kas nesen bija saņēmuši ķīmijterapiju un kam bija radusies vai paredzama nozīmīga neitropēnija. 1. un 2. kohortā tika pārbaudītas divas dažādas devas: 200 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam pa 200 mg reizi dienā (1. kohorta), un 300 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam pa 300 mg reizi dienā (2. kohorta).

Pētāmās personas 3. kohortā: 1) pacienti ar AML vai MDS, kas nesen bija saņēmuši ķīmijterapiju un kam bija radusies vai paredzama nozīmīga neitropēnija, vai 2) pacienti, kam bija veikta HSCT un kas saņēma imūnsupresīvu terapiju GVHD profilaksei vai ārstēšanai. Šie pacientu veidi iepriekš bija pētīti pivotālā, kontrolētā posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumā. Ņemot vērā farmakokinētikas un lietošanas drošuma rezultātus 1. un 2. kohortā, visas pētāmās personas 3. kohortā saņēma 300 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam pa 300 mg reizi dienā.

Kopējā pētāmo personu populācijā vidējais vecums bija 51 gads (robežās no 18 līdz 82 gadiem), 95 % bija baltās rases pārstāvji, vairums bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes (92 %) un 55 % bija vīriešu kārtas pārstāvji. Pētījumā tika ārstētas 155 (65 %) pētāmās personas ar AML vai MDS un 82 (35 %) pētāmās personas ar HSCT kā primāro slimību iekļaušanas brīdī pētījumā.

Sērijveida farmakokinētiskie paraugi tika paņemti 1. dienā un līdzsvara stāvoklī 14. dienā no visām 1. un 2. kohortas pētāmām personām un 10. dienā no 3. kohortas pētāmām personām. Šīs sērijveida farmakokinētikas analīzes parādīja, ka 94 % pētāmo personu, ārstētu ar 300 mg devu reizi dienā, sasniedza līdzsvara stāvoklī  $C_{av}$  starp 500 un 2500 ng/ml [ $C_{av}$  bija vidējā posakonazola koncentrācija līdzsvara stāvoklī, kas aprēķināta kā AUC/dozēšanas intervālā (24 stundas)]. Šo kopējo iedarbību izvēlējās, ņemot vērā farmakokinētiskos/farmakodinamiskos apsvērumus, lietojot posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai. Pētāmās personas, kas saņēma 300 mg reizi dienā, sasniedza vidējo  $C_{av}$  līdzsvara stāvoklī 1500 ng/ml.

### Pētījuma kopsavilkums par posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletēm invazīvas aspergilozes ārstēšanai

Posakonazola drošumu un efektivitāti pacientu ar invazīvu aspergilozi ārstēšanai vērtēja dubultmaskētā kontrolētā pētījumā (69. pētījumā) 575 pacientiem ar apstiprinātu, varbūtēju vai iespējamu sēnīšinfekciju saskaņā ar EORTC/MSG kritērijiem.

Pacienti tika ārstēti ar posakonazola (n=288) koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai vai lietoja tabletes 300 mg devā reizi dienā (1. dienā divas reizes). Salīdzināmajā grupā pacienti tika ārstēti ar vorikonazolu (n=287), ko ievadīja intravenozi 6 mg/kg divas reizes 1. dienā, pēc tam 4 mg/kg divreiz dienā, vai arī viņi zāles lietoja iekšķīgi 300 mg divas reizes 1. dienā, pēc tam 200 mg divreiz dienā. Terapijas ilguma mediāna bija 67 dienas (posakonazolam) un 64 dienas (vorikonazolam).

Ārstēt paredzētajā populācijā (ITT) (visas pētāmās personas, kuras saņēmušas vismaz vienu pētāmo zāļu devu) 288 pacienti saņēma posakonazolu un 287 pacienti saņēma vorikonazolu. Pilna analīzes kopas populācija (FAS) ir visas pētāmās personas no ITT populācijas, kurām pēc neatkarīga sprieduma tika noteikta apstiprināta vai varbūtējā invazīva aspergiloze: 163 pētāmās personas attiecībā uz posakonazolu un 171 pētāmās personas attiecībā uz vorikonazolu. Jebkāda cēloņa izraisīta mirstība un vispārējā klīniskā atbildes reakcija šajās divās populācijās ir parādīta attiecīgi 3. un 4. tabulā.

**3 tabula.** Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: jebkāda cēloņa izraisīta mirstība ITT un FAS populācijās līdz 42. dienai un 84. dienai

| Populācija                                                                                                                                                                                                         | Posakonazols |           | Vorikonazols |           | Atšķirība* (95 % TI) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | N            | n (%)     | N            | n (%)     |                      |
| Mirstība ITT populācijā līdz 42. dienai                                                                                                                                                                            | 288          | 44 (15,3) | 287          | 59 (20,6) | -5,3 % (-11,6, 1,0)  |
| Mirstība ITT populācijā līdz 84. dienai                                                                                                                                                                            | 288          | 81 (28,1) | 287          | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9, 4,9)   |
| Mirstība FAS populācijā līdz 42. dienai                                                                                                                                                                            | 163          | 31 (19,0) | 171          | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2, 8,8)     |
| Mirstība FAS populācijā līdz 84. dienai                                                                                                                                                                            | 163          | 56 (34,4) | 171          | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9, 13,1)    |
| * Koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta, lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Henšela svēršanas shēmu. |              |           |              |           |                      |

**4 tabula.** Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: vispārējā klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 12. nedēļā, FAS populācijā

| Populācija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Posakonazols |             | Vorikonazols |             | Atšķirība* (95 % TI) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Sekmīgi (%) | N            | Sekmīgi (%) |                      |
| Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 6. nedēļā                                                                                                                                                                                                                                                                        | 163          | 73 (44,8)   | 171          | 78 (45,6)   | -0,6 % (-11,2, 10,1) |
| Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 12. nedēļā                                                                                                                                                                                                                                                                       | 163          | 69 (42,3)   | 171          | 79 (46,2)   | -3,4 % (-13,9, 7,1)  |
| * Sekmīga vispārējā klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā izdzīvošana ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju Koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta, lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Henšela svēršanas shēmu. |              |             |              |             |                      |

*Pārejas pētījuma apkopojums par zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai*

Posakonazola farmakokinētika un drošums, to lietojot kā koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vai zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai, tika noteikts nerandomizētā, daudzcentru, nemaskētā, secīgas devu palielināšanas pētījumā (pētījums 097), kurā piedalījās 115 pediatriki pacienti vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Pētījuma dalībniekiem pediatrikā vecumā ar nomāktu imūnsistēmas darbību un zināmu vai paredzamu neitropēniju lietotās posakonazola devas bija 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg vai 6,0 mg/kg dienā (divas reizes dienā pirmajā dienā). Visi 115 pētījuma dalībnieki sākotnēji vismaz 7 dienas saņēma posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai, bet pēc tam 63 dalībniekiem šī zāļu forma tika aizstāta ar zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Vidējais kopējais terapijas ilgums (lietojot posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai) visiem ārstētajiem dalībniekiem bija 20,6 dienas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumu apkopojums*

*Invazīva aspergiloze*

Iekšķīga posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošana 800 mg dienā dalītās devās tika vērtēta nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tostarp liposomu zāļu formām) vai itraconazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles. Klīniskie rezultāti tika salīdzināti ar tādu ārēju kontrolgrupu, kas tika atvasināta no medicīnisku protokolu retrospektīviem ierakstiem. Ārējā

kontrolgrupā ietilpa 86 pacienti, kas tika ārstēti ar pieejamo terapiju (kā iepriekšminēta) gandrīz vienlaikus un tajos pašos centros kā pacienti, kas tika ārstēti ar posakonazolu. Vairums aspergilozes gadījumu tika uzskatīti par refraktāriem pret iepriekšējo terapiju gan posakonazola grupā (88 %), gan ārējā kontrolgrupā (79 %).

Kā redzams 5. tabulā, veiksmīgu atbildreakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42 % ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26 % ārējā grupā. Tomēr šis nebija prospektīvs, randomizēti kontrolēts pētījums, un tātad visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu jāvērtē ar piesardzību.

**5. tabula.** Kopējā posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

|                                                                                                             | Posakonazola suspensija<br>iekšķīgai lietošanai | Ārējā kontrolgrupa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| Kopējā atbildreakcija                                                                                       | 45/107 (42 %)                                   | 22/86 (26 %)       |
| <b>Veiksmīga terapija pa sugām</b><br>Viss mikoloģiski apstiprināts<br><i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup> |                                                 |                    |
|                                                                                                             | 34/76 (45 %)                                    | 19/74 (26 %)       |
| <i>A. fumigatus</i>                                                                                         | 12/29 (41 %)                                    | 12/34 (35 %)       |
| <i>A. flavus</i>                                                                                            | 10/19 (53 %)                                    | 3/16 (19 %)        |
| <i>A. terreus</i>                                                                                           | 4/14 (29 %)                                     | 2/13 (15 %)        |
| <i>A. niger</i>                                                                                             | 3/5 (60 %)                                      | 2/7 (29 %)         |

#### *Fusarium* spp.

11 no 24 pacientiem, kam bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kas bija intoleranti vai infekcijas refraktāri pret amfotericīnu B vai itrakonazolu, septiņiem pacientiem bija pozitīva atbildes reakcija.

#### *Hromoblastomikoze / micetoma*

9 no 11 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un 4 bija micetoma, pārsvarā *Madurella* sugu izraisīta.

#### *Kokcidioidomikoze*

11 no 16 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti (pilnīga vai daļēja visu pazīmju un simptomu, kas bija sākotnēji, izzušana ārstēšanas beigās) ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās, mediāna 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

#### *Invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI) profilakse (316. un 1899. pētījums)*

Divi nejaušināti, kontrolēti profilakses klīniskie pētījumi tika veikti par pacientiem, kam bija liels invazīvas sēnīšinfekcijas rašanās risks.

316. pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola kapsulu (pa 400 mg reizi dienā) efektivitāte allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPS). Primārās efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 16 nedēļas pēc nejaušināšanas, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7 dienas). Vairumam (377/600, [63 %]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3. pakāpes akūta vai hroniska ekstenzīva (195/600, [32,5 %]) TRPS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

<sup>3</sup> Arī citas retāk sastopamas sugas vai nezināmas sugas

1899. pētījums bija nejaušināts, vērtējam slēpts pētījums, kurā tika salīdzināta posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietots itrakonazola šķīdums (pa 200 mg divas reizes dienā) neitropēniskiem pacientiem, kas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisku sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 100 dienas pēc nejaušināšanas. Biežākā izraisošā slimība (435/602, [72 %]) bija tikko diagnosticēta akūta mieloleikoze. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itrakonazolam.

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Skatīt 6. un 7. tabulu par abu pētījumu rezultātiem. Pacientiem, kas profilaktiski saņēma posakonazolu, tika novērotas retākas *Aspergillus* infekcijas, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem.

**6. tabula.** Invazīvas sēnīšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| Pētījums                                       | Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai | Kontrole <sup>a</sup> | P vērtība |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)</b> |                                              |                       |           |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>            |                                              |                       |           |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 7/304 (2)                                    | 25/298 (8)            | 0,0009    |
| 316 <sup>e</sup>                               | 7/291 (2)                                    | 22/288 (8)            | 0,0038    |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>          |                                              |                       |           |
| 1899 <sup>d</sup>                              | 14/304 (5)                                   | 33/298 (11)           | 0,0031    |
| 316 <sup>d</sup>                               | 16/301 (5)                                   | 27/299 (9)            | 0,0740    |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz 100 dienām pēc nejaušināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejaušināti

e: Visi ārstētie

**7. tabula.** Invazīvas sēnīšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

| Pētījums                                                | Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai | Kontrole <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Pacienti ar pierādītu/iespējamu Aspergillozi (%)</b> |                                              |                       |
| <b>Ārstēšanas laikā<sup>b</sup></b>                     |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                       | 2/304 (1)                                    | 20/298 (7)            |
| 316 <sup>e</sup>                                        | 3/291 (1)                                    | 17/288 (6)            |
| <b>Noteiktā laikposmā<sup>c</sup></b>                   |                                              |                       |
| 1899 <sup>d</sup>                                       | 4/304 (1)                                    | 26 /298 (9)           |
| 316 <sup>d</sup>                                        | 7/301 (2)                                    | 21/299 (7)            |

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejaušināšanas līdz 100 dienām pēc nejaušināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejaušināti

e: Visi ārstētie

1899. pētījumā tika konstatēta nozīmīga visu cēloņu izraisītas mirstības mazināšanās posakonazola grupā [POS 49/304 (16 %), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22 %); p= 0,048]. Balstoties uz Kaplana-

Meiera aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc nejaušināšanas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šī labvēlīgā ietekme uz izdzīvošanu tika demonstrēta, analizējot gan visus nāves cēloņus ( $P = 0,0354$ ), gan ISI izraisītu nāvi ( $P = 0,0209$ ).

316. pētījumā kopējā mirstība bija līdzīga (POS, 25 %; FLU, 28 %); taču, salīdzinot ar FLU grupu (12/299;  $P = 0,0413$ ), ISI izraisītas nāves īpatsvars POS grupā (4/301) bija krietni mazāks.

#### Pediatriskā populācija

Pieredze par posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanu pediatriskajā populācijā ir ierobežota.

Pētījumā par invazīvu aspergilozi trīs 14 - 17 gadus veci pacienti saņēma posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletes pa 300 mg dienā (1. dienā divas reizes, pēc tam reizi dienā).

Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ir pierādīts posakonazola (Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai; Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai) drošums un efektivitāte. Posakonazola lietošanu šo vecuma grupu pacientiem apstiprina pierādījumi, kas iegūti atbilstošos un labi kontrolētos pētījumos par posakonazola lietošanu pieaugušajiem un pediatriskajos pētījumos iegūtie dati par posakonazola farmakokinētiku un drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pediatriskajos pētījumos netika atklāti jauni drošuma signāli, kas būtu saistīti ar posakonazola lietošanu pediatriskajiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Noxafil drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskajiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

#### Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) tika iegūti daudzkārtēji, laikā saskaņoti EKG pieraksti 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18 – 85 gadu vecumā. Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (Fridericia) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Farmakokinētiskā / farmakodinamiskā attiecība

Novērota sakarība starp kopējo preparāta iedarbību, kas dalīta ar MIK (AUC/MIK), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~ 200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā par devu lietošanas ieteikumiem).

#### Izkliede

Pēc 300 mg posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas 90 minūtēs vidējā maksimālā koncentrācija plazmā infūzijas beigās bija 3280 ng/ml (74 % CV). Pēc vienas un vairāku devu ievadīšanas terapeitisko devu robežās (200–300 mg) posakonazolam ir devai proporcionāla farmakokinētika. Posakonazola izklijes tilpums ir 261 l, kas liecina par ekstravaskulāru izklijēšanu.

Posakonazols ir stipri saistīts ar olbaltumvielām (>98 %), galvenokārt ar seruma albumīnu.

#### Biotransformācija

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda savienojumi, atklāts tikai niecīgs daudzums oksidētu (CYP450 mediētu) metabolītu. Urīnā un izkārnījumos izvadītie metabolīti ir aptuveni 17 % no ievadītās radioaktīvi iezīmētās posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas.

### Eliminācija

Pēc 300 mg posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai posakonazols tiek lēni izvadīts ar vidējo 27 stundu pusperiodu ( $t_{1/2}$ ) un vidējo 7,3 l/h klīrensu. Pēc  $^{14}\text{C}$ -posakonazola ievadīšanas iekšķīgi lietojamās suspensijas veidā radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14% no radioaktīvi iezīmētās devas (<0,2 % no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6. dienā, lietojot 300 mg devu (reizi dienā pēc piesātināšanās devas divreiz dienā 1. dienā).

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai vienas devas palielinājās nelielā daudzumā vairāk nekā devai proporcionālā veidā diapazonā no 50-200 mg; salīdzinājumam, novēroja no devas atkarīgu palielinājumu diapazonā no 200-300 mg.

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, kurā vērtēta posakonazola farmakokinētika, tika prognozēta posakonazola koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī pacientiem, kuriem invazīvu sēnīšinfekciju ārstēšanai vai profilaksei tiek lietots posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vai tabletes 300 mg reizi dienā pēc lietošanas divas reizes dienā 1. dienā.

**8. tabula.** Populācijā prognozētā posakonazola koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī (10. procentile, 90. procentile) pacientiem pēc posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai vai tablešu lietošanas 300 mg reizi dienā (1. dienā divas reizes)

| Devu shēma                                 | Populācija                       | $C_{av}$ (ng/ml)     | $C_{min}$ (ng/ml)   |
|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| Tablete (tukšā dūšā)                       | Profilakse                       | 1550<br>(874; 2690)  | 1330<br>(667; 2400) |
|                                            | Invazīvas aspergilozes ārstēšana | 1780<br>(879; 3540)  | 1490<br>(663; 3230) |
| Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai | Profilakse                       | 1890<br>(1100; 3150) | 1500<br>(745; 2660) |
|                                            | Invazīvas aspergilozes ārstēšana | 2240<br>(1230; 4160) | 1780<br>(874; 3620) |

Posakonazola populāciju farmakokinētikas analīze ļauj secināt, ka rasei, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un slimībai (profilakse vai ārstēšana) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētiku.

### *Bērni (< 18 gadi)*

Ir ierobežota (n=3) pieredze par posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanu bērnu vecuma pacientiem pētījumā par invazīvas aspergilozes ārstēšanu (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Farmakokinētisko raksturlielumu vidējās vērtības pēc posakonazola koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai un posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai vairāku devu lietošanas pediatriskiem pacientiem ar neitropēniju vecumā no 2 līdz <18 gadiem ir norādītas 9. tabulā. Pētījumā tika iesaistīti divu vecuma grupu pacienti. Posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vai posakonazola zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai pētījuma dalībnieki 6 mg/kg devā (maksimālā deva 300 mg) saņēma vienu reizi dienā (pirmajā dienā – divas reizes dienā) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**9. tabula.** Kopsavilkums par farmakokinētikas raksturlielumu vidējām ģeometriskām vērtībām (ģeometriskais variācijas koeficients, %), kādas pediatriem pacientiem ar zināmu vai prognozētu neitropēniju tika novērotas līdzsvara stāvoklī pēc posakonazola koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai un posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas 6 mg/kg devā

| Vecuma grupa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Devas tips | N  | AUC <sub>0-24 stundas</sub> (ng·h/ml) | C <sub>av</sub> * (ng/ml) | C <sub>max</sub> (ng/ml) | C <sub>min</sub> (ng/ml) | T <sub>max</sub> † (h) | KL/F‡ (l/h)  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| 2–< 7 gadi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | IV         | 17 | 31 100 (48,9)                         | 1300 (48,9)               | 3060 (54,1)              | 626 (104,8)              | 1,75 (1,57–1,83)       | 3,27 (49,3)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PFS        | 7  | 23 000 (47,3)                         | 960 (47,3)                | 1510 (43,4)              | 542 (68,8)               | 4,00 (2,17–7,92)       | 4,60 (35,2)  |
| 7– 17 gadi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | IV         | 24 | 44 200 (41,5)                         | 1840 (41,5)               | 3340 (39,4)              | 1160 (60,4)              | 1,77 (1,33–6,00)       | 4,76 (55,7)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PFS        | 12 | 25 000 (184,3)                        | 1040 (184,3)              | 1370 (178,5)             | 713 (300,6)              | 2,78 (0,00–4,00)       | 8,39 (190,3) |
| IV = posakonazola koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai; PFS = posakonazola zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai; AUC <sub>0-24 stundas</sub> = laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes no ievadīšanas brīža līdz 24 stundām; C <sub>max</sub> = maksimālā novērotā koncentrācija; C <sub>min</sub> = minimālā novērotā koncentrācija plazmā; T <sub>max</sub> = laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai plazmā; KL/F = šķietamais kopējais organisma klīrenss.<br>* C <sub>av</sub> = uz laiku izteiktās vidējās koncentrācijas (t. i., AUC <sub>0-24 stundas</sub> /24h).<br>† Mediāna (minimums-maksimums).<br>‡ Klīrenss (KL, ja IV, un KL/F, ja PFS) |            |    |                                       |                           |                          |                          |                        |              |

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli posakonazola farmakokinētikas noteikšanai un ekspozīcijas prognozēšanai pediatriko pacientu grupā, ar vēlamu ekspozīciju saistītā posakonazola vidējā koncentrācija līdzsvara apstākļos (C<sub>av</sub>), kas bija aptuveni 1200 ng/ml, un C<sub>av</sub> ≥ 500 ng/ml aptuveni 90 % pacientu tiek sasniegta, posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietojot ieteicamās devās. Simulācijas, izmantojot populācijas farmakokinētikas modeli, ļauj prognozēt, ka pēc posakonazola zarnās šķīstošo tablešu lietošanas pieaugušo devā (pa 300 mg divas reizes 1. dienā un pa 300 mg vienu reizi dienā – sākot no 2. dienas) 90 % pediatriko pacientu ar ķermeņa masu virs 40 kg C<sub>av</sub> būs ≥ 500 ng/ml.

Populācijas farmakokinētikas analīze par posakonazola lietošanu pediatriem pacientiem liecina, ka vecumam, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un etniskajai piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētiku.

#### Dzimums

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

#### Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem un jaunākiem pacientiem nav novērotas vispārējā lietošanas drošuma atšķirības.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar vecumu. Posakonazola C<sub>av</sub> jauniem un gados vecākiem pacientiem (≥65 gadi) ir līdzīga, tomēr C<sub>av</sub> ir palielināta par 11 % ļoti veciem cilvēkiem (≥80 gadi). Tādēļ ieteicams rūpīgi novērot ļoti vecus pacientus (≥ 80 gadi), lai pamanītu nevēlamas blakusparādības.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai farmakokinētika jauniem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ir līdzīga.

No vecuma atkarīgās farmakokinētikas atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, tādēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

### *Rase*

Nav pietiekami daudz datu par posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas atšķirībām dažādu rasu pacientiem.

Novērota neliela (16 %) posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai AUC un  $C_{\max}$  samazināšanās melnās rases pārstāvjiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot melnādainos un baltādainos cilvēkus, bija līdzīgs.

### *Ķermeņa masa*

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu lietotāju populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu. Pacientiem, kuriem tā ir > 120 kg,  $C_{av}$  ir samazināta par 25%, bet pacientiem, kuriem tā ir < 50 kg,  $C_{av}$  ir palielināta par 19 %.

Tāpēc iesaka stingri kontrolēt, vai par 120 kg smagākiem pacientiem neuzliesmo sēnīšinfekcijas..

### *Nieru darbības traucējumi*

Pēc atsevišķas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas lietošanas nekonstatēja nekādu vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu ( $n = 18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku, tāpēc deva nav jāpielāgo. Individīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) posakonazola AUC bija ļoti mainīgs [ $> 96$  % MK (mainības koeficients)] salīdzinājumā ar citām “nieru” grupām [ $< 40$  % MK]. Tomēr, tā kā posakonazols netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav paredzama, un devas pielāgošana netiek ieteikta. Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

Mainīgās kopējās iedarbības dēļ pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai neuzliesmo sēnīšinfekcijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Līdzīgi ieteikumi attiecināmi uz posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai; taču ar posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai nav veikts specifisks pētījums.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem („A” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem („B” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem („C” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (6 pacienti grupā) pēc vienreizējas 400 mg lielas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas iekšķīgas lietošanas vidējais AUC bija 1,3 - 1,6 reizes lielāks nekā atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītās aktīvās vielas koncentrācijas netika noteiktas un nav iespējams izslēgt, ka nesaistītā posakonazola iedarbības intensitāte palielinās vairāk par novēroto kopējā AUC palielināšanos par 60 %. Eliminācijas pusperioda ( $t_{1/2}$ ) ilgums attiecīgajās grupās palielinājās no aptuveni 27 stundām līdz ~ 43 stundām. Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem devas korekciju neiesaka, tomēr sakarā ar iespējamu augstāku un ilgāku preparāta koncentrāciju plazmā ieteicams ievērot piesardzību.

Līdzīgi ieteikumi attiecināmi uz posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai; taču ar posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai nav veikts specifisks pētījums.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroidu hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar posakonazolu. Virsnieru nomākums tika novērots toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kuriem kopējā iedarbība līdzinājās vai pārsniedza to, kas tiek iegūta ar terapeitiskām devām cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas  $\geq 3$  mēnešus zemākā sistēmiskā koncentrācijā, nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos suņiem un pērtiķiem netika

novērota nekāda funkcionāla iedarbība uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu no sistēmiskās koncentrācijas, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

2 gadu pētījumā žurkām tika novērota plaušu fosfolipidoze, kuras rezultātā radās alveolu dilatācija un obstrukcija. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad maksimālā plazmas koncentrācija bija 8,9 reizes augstāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, ievadot intravenozā infūzijā 300 mg, netika novērota ietekme uz elektrokardiogrammām, tostarp QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 2,2 reizes lielāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, ehokardiogrāfiski netika konstatētas nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 2,2 un 8,9 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar cilvēkiem noteiktajām terapeitiskām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo spiedienu (līdz 29 mm-Hg).

1 mēneša atkārtotu devu pētījumā pērtiķiem novērota no devas neatkarīga trombu/embolu sastopamība plaušās. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Koncentrācijā, kas bija zemāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo dzīvotspēju. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks koncentrācijā, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanas izraisīto iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu bīstamību cilvēkam.

Neklīniskā pētījumā, posakonazolu ievadot intravenozi ļoti jauniem suņiem (zāles ievadīja no 2-8 nedēļu vecuma), ārstētajiem dzīvniekiem biežāk novēroja galvas smadzeņu vēderiņu palielināšanos, salīdzinot ar kontrolgrupas dzīvniekiem. Pēc turpmākā 5 mēnešu neārstēšanas perioda nenovēroja nekādu galvas smadzeņu vēderiņu palielināšanās atšķirību starp kontrolgrupas un ārstētajiem dzīvniekiem. Suņiem ar šo atradi nebija nekādu neiroloģisku, uzvedības vai attīstības noviržu, un līdzīgas galvas smadzeņu pārmaiņas netika novērotas ne pēc posakonazola iekšķīgas lietošanas nepieaugušiem suņiem (4 dienu līdz 9 mēnešu vecumā), ne pēc posakonazola intravenozas ievadīšanas nepieaugušiem suņiem (10 līdz 23 nedēļu vecumā). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Betadeksa sulfobutilētera nātrijs sāls (SBECD)  
Dinātrijs edetāts  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Noxafil nedrīkst šķīdināt ar:

|                                         |
|-----------------------------------------|
| Laktāta Ringera šķīdumu                 |
| 5 % glikozes un laktāta Ringera šķīdumu |
| 4,2 % nātrijs bikarbonātu               |

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc sagatavošanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, šķīdumu var glabāt 24 stundas ledusskapī (2 °C-8 °C). Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, satur 16,7 ml šķīduma.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanu

- No ledusskapja izņemtam Noxafil flakonam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Aseptiski pārnesiet 16,7 ml posakonazola intravenozā maisā (vai pudelē), kas satur saderīgu šķīdinātāja maisījumu (šķīdinātāju sarakstu skatīt zemāk), lietojot tilpumā no 150 ml līdz 283 ml, atkarībā no nepieciešamās koncentrācijas (ne zemāk par 1 mg/ml un ne augstāk par 2 mg/ml).
- Ievadiet caur centrālo venozo līniju, arī caur centrālo venozo katetru vai perifēri ievietotu centrālo katetru (PICC), lēnā intravenozā infūzijā aptuveni 90 minūtēs. Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt *bolus* veidā.
- Ja centrālais venozais katetrs nav pieejams, vienu infūziju var ievadīt caur perifēro venozo katetru ar tādu tilpumu, lai sasniegtu atšķaidīšanu aptuveni 2 mg/ml. Ievadot caur perifēro venozo katetru, infūzija jāveic aptuveni 30 minūtēs.  
**Piezīme: klīniskos pētījumos vairākkārtējas perifēras infūzijas, ievadītas vienā un tai pašā vēnā, izraisīja reakcijas infūzijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu).**
- Noxafil paredzēts vienreizējai lietošanai.

Tālāk minētās zāles var ievadīt infūzijā vienlaikus ar Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai caur to pašu intravenozo līniju (vai kanulu):

|                           |
|---------------------------|
| Amikacīna sulfāts         |
| Kaspofungīns              |
| Ciprofloksacīns           |
| Daptomicīns               |
| Dobutamīna hidrohlorīds   |
| Famotidīns                |
| Filgrastīms               |
| Gentamicīna sulfāts       |
| Hidromorfona hidrohlorīds |
| Levofloksacīns            |
| Lorazepāms                |
| Meropenēms                |
| Mikafungīns               |
| Morfīna sulfāts           |
| Norepinefrīna bitartrāts  |
| Kālija hlorīds            |
| Vankomicīna hidrohlorīds  |

Visas zāles, kas nav minētas šajā tabulā, nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Noxafil caur to pašu intravenozo līniju (vai kanulu).

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tajā nav redzamu daļiņu. Noxafil šķīduma krāsa ir no bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenai. Krāsas maiņa šajās robežās neietekmē zāļu kvalitāti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tālāk minētās:

5 % glikozes šķīdums ūdenī,  
0,9 % nātrija hlorīda šķīdums,  
0,45 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 0,45 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 20 mEq KCl.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/320/004      1 flakons

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005.gada 25. oktobris.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010.gada 25.oktobris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā paciņā ir 300 mg posakonazola (*posaconazolum*). Pēc zarnās šķīstošās iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanas posakonazola koncentrācija tajā ir aptuveni 30 mg/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,28 mg/ml metilparahidroksibenzoāta (E218) un 0,04 mg/ml propilparahidroksibenzoāta.

Šīs zāles satur 47 mg/ml sorbīta (E420).

Šīs zāles satur 7 mg/ml propilēnglikola (E1520).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Gandrīz balts vai dzeltens pulveris.

Šķīdinātājs ir duļķains, bezkrāsains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri šīs zāles nepanes;
- fuzarioze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze vai micetoma pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles.

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu ilgas iepriekš efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir indicēts invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma:

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS) ar augstu invazīvas sēnīšinfekcijas risku, kuri saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kas, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju;
- asinsrades cilmes šūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem ar augstu invazīvas sēnīšinfekcijas risku, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju lielā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku (*graft-versus-host*) profilaksei.

Informāciju par lietošanu invazīvas aspergilozes primārai ārstēšanai lūdzam skatīt Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošo tablešu zāļu aprakstā.

Informāciju par lietošanu orofaringeālas kandidozes gadījumā lūdzam skatīt Noxafil iekšķīgi lietojamās suspensijas zāļu aprakstā.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### **Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai savstarpējā neaizstājamība ar Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai**

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai ir indicēts tikai bērniem (līdz 18 gadu vecumam). Pieaugušiem pacientiem no 18 gadu vecuma ir pieejama cita zāļu forma (Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai).

Zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai nav savstarpēji aizstājams ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, jo atšķiras šo zāļu formu dozēšanas. Tādēļ ievērojiet īpašās rekomendācijas par katras zāļu formas devu.

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu, kuriem posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam, uzturošā aprūpē.

##### Devas

Noxafil ir pieejams arī kā 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai, 100 mg zarnās šķīstošās tabletes un 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Devas pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ir norādītas 1. tabulā.

Maksimālais ar 10 ml dozēšanas šļirci lietojamās devas tilpums ir 8 ml, izmantojot vienu paciņu tirdzniecībā pieejamā Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai, un tam atbilstošā maksimālā deva ir 240 mg (t. i., deva, kas ieteicama pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg). Pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu virs 40 kg vēlams lietot posakonazola tabletes, ja viņi spēj tās norīt nesasmalcinātas. Sīkāku informāciju par devām skatīt tablešu ZA.

**1. tabula.** Ieteicamās devas pediatriem pacientiem (vecumā no 2 līdz <18 gadiem) ar ķermeņa masu 10–40 kg

| Masa (kg) | Deva (tilpums) |
|-----------|----------------|
| 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)  |

Pirmajā dienā ieteicamā deva jālieto divas reizes.

Pēc 1. dienas ieteicamā deva jālieto vienu reizi dienā.

##### *Terapijas ilgums*

Pacientiem ar terapijai nepakļāvīgu invazīvu sēnīšinfekciju (ISI) un pacientiem ar ISI, kuri nepanes 1. izvēles terapiju, terapijas ilgums ir atkarīgs no pamatslimības smaguma pakāpes, atlabšanas pēc imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.

Pacientiem ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplāzijas sindromu invazīvu sēnīšinfekciju profilakse ar Noxafil jāsāk vairākas dienas pirms paredzētā neitropēnijas sākuma un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leukocītu skaita paaugstināšanās virs 500 šūnām/mm<sup>3</sup>. Terapijas ilgums ir atkarīgs no atlabšanas pēc neitropēnijas vai imūnsupresijas.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav gaidāma, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem ir normāla aknu darbība, ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas C pakāpes aknu slimības pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt paaugstināta koncentrācija plazmā.

### *Pediatriskā populācija*

Posakonazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Deva jālieto iekšķīgi 30 minūšu laikā pēc suspensijas samaisīšanas.

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jālieto, izmantojot iepakojumam pievienotās šļirces ar robotiem galiem.

Sīkāku informāciju par zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai sagatavošanu lietošanai un devas lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

Noxafil zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimožīdu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarinājumu un retos gadījumos – *torsades de pointes* (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar venetoklaksu tā lietošanas sākuma un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfoleikozes (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. pakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Paaugstināta jutība

Informācijas par krustoto jutīgumu pret posakonazolu un citiem azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem nav. Ordinējot posakonazolu pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem azoliem, jāievēro piesardzība.

### Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā ziņots par aknu reakcijām (piemēram, vieglu vai vidēju ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās parasti izzuda pēc terapijas pārtraukšanas, un dažos

gadījumos šo testu rezultāti normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos posakonazola terapijas laikā ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem posakonazols jālieto piesardzīgi, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt augstāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības uzraudzība

Pirms ārstēšanas ar posakonazolu un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Regulāri jākontrolē, vai pacientiem, kam posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver posakonazola lietošanas pārtraukšana.

#### QTc intervāla pagarinājums

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarinājumu. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un par kurām ir zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi jālieto pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- esošas simptomātiskas aritmijas,
- vienlaicīgi tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu ( citas zāles, nevis tās, kas minētas 4.3. apakšpunktā).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši tie, kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni.

#### Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos, ja vienlaicīgi tiek lietotas arī citas zāles, kuras metabolizē CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, anti-diurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, un kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome; TLS*) un neitropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

#### Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), flukloksacilīns, noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons) un efavirenzs.

Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ekspozīcija plazmā

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas ir augstāka nekā pēc posakonazola suspensijas lietošanas. Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas dažiem pacientiem laika gaitā var paaugstināties (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

Farmakokinētikas dati par pacientiem ar smagiem kuņģa un zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju) ir ierobežoti. Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jānovēro, lai atklātu sēnīšinfekciju uzliesmojumu.

#### Fotosensitivitātes reakcija

Posakonazols var palielināt fotosensitivitātes reakcijas risku. Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā izvairīties no saules iedarbības bez atbilstošas aizsardzības, piemēram, aizsargapģērba un saules aizsarglīdzekļa ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF).

#### Metilparahidroksibenzoāts un propilparahidroksibenzoāts

Šīs zāles satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu. Var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

#### Sorbīts

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta (E420) katrā ml.

Sorbīts iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

#### Propilēnglikols

Šīs zāles satur 7 mg propilēnglikola (E1520) katrā ml.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts ar UDP glikuronidāciju (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai inducētāji (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

#### *Rifabutīns*

Rifabutīns (pa 300 mg vienu reizi dienā) pazemināja posakonazola  $C_{max}$  (maksimālo koncentrāciju plazmā) un samazināja AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57 % un 51 %. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna un līdzīgu inducētāju (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver radīto risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutīna koncentrāciju plazmā.

#### *Flukloksacilīns*

Flukloksacilīns (CYP450 induktors) var samazināt posakonazola koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas posakonazola un flukloksacilīna lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Efavirenz*

Efavirenz (pa 400 mg vienu reizi dienā) samazināja posakonazola  $C_{max}$  un AUC par attiecīgi 45 % un 50 %. No posakonazola un efavirenza vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver radīto risku.

### *Fosamprenavīrs*

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas sēnīšinfekcijas uzliesmojums. Fosamprenavīra atkārtotu devu (pa 700 mg divreiz dienā 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas  $C_{\max}$  un AUC (200 mg vienu reizi dienā 1. dienā, pa 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad – pa 400 mg divreiz dienā 8 dienas) par attiecīgi 21 % un 23 %. Posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, nav zināma.

### *Fenitoīns*

Fenitoīns (pa 200 mg vienu reizi dienā) samazināja posakonazola  $C_{\max}$  un AUC par attiecīgi 41 % un 50 %. No posakonazola lietošanas vienlaikus ar fenitoīnu vai tam līdzīgiem inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, primidonu) ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver radīto risku.

### *H<sub>2</sub> receptora antagonistu un protonu sūkņa inhibitori*

Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar antacīdiem, H<sub>2</sub> receptora antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, nenovēroja klīniski nozīmīgu ietekmi. Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar antacīdiem, H<sub>2</sub> receptora antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, posakonazola tablešu deva nav jāpielāgo.

### Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem var būtiski palielināt CYP3A4 substrātu ekspozīciju, par ko liecina turpmāk aprakstītā ietekme uz takrolimu, sirolimu, atazanavīru un midazolāmu. Lietojot posakonazolu vienlaicīgi ar intravenozi ievadītiem CYP3A4 substrātiem, jāievēro piesardzība un var būt jāsamazina CYP3A4 substrāta deva. Ja posakonazolu lieto vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem CYP3A4 substrātiem, kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā var būt saistīta ar nepieņemamām nevēlamām blakusparādībām, rūpīgi jākontrolē CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai nevēlamo blakusparādību rašanās un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola ekspozīcija ir augstāka nekā pacientiem, kuriem ievadīta tāda pati deva. Pacientiem posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veselīgiem brīvprātīgajiem novērotā, un sagaidāms, ka dažādiem pacientiem tā atšķirsies, jo pacientiem atšķiras posakonazola ekspozīcija. Posakonazola vienlaicīgas lietošanas ietekme uz CYP3A4 substrātu līmeni plazmā var būt dažāda arī vienam pacientam.

### *Terfenadīns, astemizols, cisapīds, pimozijs, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)*

Posakonazola lietošana vienlaikus ar terfenadīnu, astemizolu, cisapīdu, pimoziņu, halofantrīnu vai hinidīnu ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var panākt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, izraisot QTc intervāla pagarināšanos un retos gadījumos – *torsades de pointes* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Melnā rudzu grauda alkaloīdi*

Posakonazols var paaugstināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)*

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, kurus metabolizē CYP3A4, koncentrāciju plazmā. Posakonazola terapijas laikā šo HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana ir jāpārtrauc, jo to paaugstinātais līmenis ir ticis saistīts ar rabdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Kapmirtes alkaloīdi*

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, arī posakonazola, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir tikusi saistīta ar būtiskām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt

kapmirties alkaloīdu koncentrāciju plazmā, un tas var izraisīt neirotoksicitāti un citas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, arī posakonazols, jārezervē tādiem pacientiem, kuri saņem kapmirties alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, un kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles.

#### *Rifabutīns*

Posakonazols palielināja rifabutīna  $C_{\max}$  un AUC par attiecīgi 31 % un 72 %. No posakonazola un rifabutīna vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver radīto risku (skatīt arī iepriekš minēto par rifabutīna ietekmi uz posakonazola līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaicīgi, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstinātu rifabutīna līmeni saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, uveītu).

#### *Sirolīms*

Posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas atkārtota devu lietošana (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) veselīgiem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas) vidējo  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi 6,7 un 8,9 reizes (intervāls no 3,1 līdz 17,5 reizēm). Posakonazola ietekme uz sirolīmu pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola ekspozīcija dažādiem pacientiem atšķiras. Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar sirolīmu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, posakonazola terapijas sākumā ieteicams krietni samazināt sirolīma devu un ļoti bieži kontrolēt sirolīma zemāko koncentrāciju pilnasinīs. Sirolīma koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaicīgas terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolīma deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolīma zemāko koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, mainās. Tādēļ sirolīma zemākā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt zemākās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem rādītājiem un audu biopsijas rezultātiem.

#### *Ciklosporīns*

Stabilas ciklosporīna devas lietojošiem pacientiem pēc sirds transplantācijas posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, radot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja būtiskas nevēlamas blakusparādības, arī nefrotoksiskumu, un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kuri jau lieto ciklosporīnu, jāsamazina ciklosporīna deva (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām lietotās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorrigē tā deva.

#### *Takrolīms*

Posakonazols paaugstināja takrolīma  $C_{\max}$  un AUC (viena deva 0,05 mg/kg ķermeņa masas) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un/vai posakonazola lietošanas pārtraukšana. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kuri jau saņem takrolīmu, ieteicams samazināt takrolīma devu (piemēram, līdz aptuveni vienai trešdaļai lietotās devas). Pēc tam, vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz posakonazola lietošanas pārtraukšanai, rūpīgi jākontrolē takrolīma koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolīma deva.

#### *HIV proteāzes inhibitori*

Tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana paaugstinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas (pa 400 mg divreiz dienā) vienlaicīgi ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veselīgiem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās attiecīgi vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls: no 1,2 līdz 26 reizēm). Pēc posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas (pa 400 mg divreiz dienā) vienlaicīgi ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veselīgiem cilvēkiem atazanavīra  $C_{\max}$  un AUC palielinājās attiecīgi vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls: no 0,9 līdz 4,1 reizei). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju bija saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaicīgi ar posakonazolu lietojot

pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicams bieži uzraudzīt ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītās nevēlamās blakusparādībās un toksicitāti.

#### *Midazolāms un citi benzodiazepīni, kurus metabolizē CYP3A4*

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (0,05 mg/kg) ekspozīciju (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai atkārtota devu lietošana (pa 200 mg divreiz dienā 7 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (viena 0,4 mg deva)  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls: no 1,7 līdz 6,4 reizēm); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divreiz dienā 7 dienas palielināja intravenozi ievadīta midazolāma  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi 1,6 un 6,2 reizes (intervāls: no 1,6 līdz 7,6 reizēm). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva)  $C_{\max}$  un AUC attiecīgi 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaicīgas lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vai 400 mg) midazolāma vidējo terminālo izvadīšanas pusperiodu no plazmas palielināja no aptuveni 3-4 stundām līdz 8-10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaicīgi ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kalcija kanālu blokatori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)*

Lietojojot vienlaicīgi ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās nevēlamās blakusparādības un toksicitāti. Var būt jāpielāgo kalcija kanālu blokatoru deva.

#### *Digoksīns*

Citu azolu lietošana bijusi saistīta ar digoksīna līmeņa paaugstināšanos. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

#### *Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*

Glipizīdu lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

#### *All-trans-retīnskābe (ATRA) jeb tretinoīns*

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, lietošana vienlaikus ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var palielināt tretinoīna iedarbību, izraisot toksicitātes (īpaši hiperkalcēmijas) pastiprināšanos. Posakonazola lietošanas laikā un ārstēšanai sekojošajās dienās jākontrolē kalcija līmenis serumā un, ja nepieciešams, atbilstoši jāpielāgo tretinoīna deva.

#### *Venetoklakss*

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa  $C_{\max}$  attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm attiecīgi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Informācija par posakonazola lietošanu grūtniecēm nav pietiekama. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav pārliecinoši lielāks kā risks auglim.

### Barošana ar krūti

Posakonazols izdalās žurku mātītes pienā (skatīt 5.3 apakšpunktu). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem devā līdz 180 mg/kg (3,4 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju pacienta organismā) vai žurku mātītēm devā līdz 45 mg/kg (2,6 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju plazmā pacienta organismā). Klīniskas pieredzes, kas vērtētu posakonazola ietekmi uz cilvēku fertilitāti, nav.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām nevēlamām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Dati par drošumu iegūti galvenokārt no pētījumiem par suspensiju iekšķīgai lietošanai. Iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas drošums noteikts > 2400 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, kuri iesaistīti klīniskajos pētījumos, un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežākās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un paaugstināts bilirubīna līmenis.

*Posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums*

Posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai drošums ir vērtēts, šīs zāles profilaktiski lietojot 115 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem.

Ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (2,6 %), aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (3,5 %) un izsitumi (2,6 %).

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**2. tabula.** Klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam\*

|                                                 |                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                                                                                                                 |
| Bieži:                                          | neitropēnija                                                                                                    |
| Retāk:                                          | trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija, eozinofīlija, limfadenopātija, liesas infarkts                          |
| Reti:                                           | hemolītiski urēmiskais sindroms, trombotiska trombocitopēniska purpura, pancitopēnija, koagulopātija, asiņošana |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                                                                                                                 |
| Retāk:                                          | alerģiska reakcija                                                                                              |
| Reti:                                           | paaugstinātas jutības reakcija                                                                                  |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b><br>Reti:                                            | virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīna daudzums asinīs, pseidoaldosteronisms                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:                               | elektrolītu disbalanss, anoreksija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipomagnēmija<br>hiperglikēmija, hipoglikēmija                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Psihiskie traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                            | patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi<br>psihotiski traucējumi, depresija                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                             | parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija<br>krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs<br>cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā neiropātija, ģībonis                                                                                                                                        |
| <b>Acu bojājumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                                    | redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums<br>diplopija, skotoma                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b><br>Reti:                                                | dzirdes traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                                      | pagarināta QT intervāla sindroms <sup>§</sup> , novirzes elektrokardiogrammā <sup>§</sup> , sirdsklauves, bradikardija, supraventrikulāras ekstrasistoles, tahikardija<br><i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija, sirds darbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja, miokarda infarkts                               |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:                         | hipertensija<br>hipotensija, vaskulīts<br>plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b><br>Retāk:<br>Reti: | klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirītiskas sāpes, tahipnoja<br>pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonīts                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b><br>Ļoti bieži:<br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:       | slikta dūša<br>vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta<br>pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta<br>pakrūtē, atraugas, gastroezofageālā atvīļņa slimība, mutes dobuma tūska<br>kuņģa un zarnu trakta asiņošana, ileuss                               |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:             | palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)<br>hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija, holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības traucējumi<br>aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija, aknu jutība, <i>asterixis</i> |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti:<br>Nav zināms:        | izsitumi, nieze<br>čūlas mutē, matu izkrišana, dermatīts, eritēma, petehijas<br>Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi<br>fotosensitivitātes reakcija <sup>§</sup>                                               |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b><br>Retāk:                        | muguras sāpes, spranda sāpes, skeleta un muskuļu sāpes, ekstremitāšu sāpes                                                                                                                                                |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b><br>Retāk:<br>Reti:                      | akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs<br>nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts                                                                                             |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b><br>Retāk:<br>Reti:           | menstruāciju traucējumi<br>sāpes krūšu dziedzeros                                                                                                                                                                         |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b><br>Bieži:<br>Retāk:<br>Reti: | paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis), astēnija, nogurums<br>tūska, sāpes, drebuļi, slikta pašsajūta, diskomforta sajūta<br>krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, gļotādu iekaisums<br>mēles tūska, sejas tūska |
| <b>Izmeklējumi</b><br>Retāk:                                                            | izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs, novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos                                                                                                              |

\* Nemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu, koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas gadījumā.

<sup>§</sup> Skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi*

Veicot uzraudzību pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pieredzes par posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai pārdozēšanu nav.

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai devā līdz 1600 mg dienā, nenovēroja savādākas nevēlamās blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kuri lietoja mazākas devas. Vienam pacientam konstatēja nejaušu pārdozēšanu – viņš bija lietojis posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas nevēlamās blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC04.

#### Darbības mehānisms

Posakonazols nomāc enzīmu lanosterola 14 $\alpha$ -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu ergosterola biosintēzes etapu.

#### Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* sugām (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*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* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr pašlaik ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, taču to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojuma pētījumā par > 3000 klīniskiem pelējumsēnīšu izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales* spp (n=81) tā bija 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

#### Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar samazinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir mērķa proteīna CYP51 aminoskābju substitūcijas rašanās.

#### Jutības testēšanas robežvērtības

Jutības testēšanas MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus attiecībā uz posakonazolu ir noteikusi *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, un tie ir uzskaitīti šeit: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

#### Klīniskā pieredze

##### *Pārejas pētījuma apkopojums par zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai un koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai*

Posakonazola farmakokinētika un drošums, lietojot to kā koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vai zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai, tika noteikts nerandomizētā, daudzcentru, nemaskētā, secīgas devu palielināšanas pētījumā (pētījums 097), kurā piedalījās 115 pediatriski pacienti vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Pētījuma dalībniekiem pediatriskā vecumā ar nomāktu imūnsistēmas darbību un zināmu vai prognozētu neitropēniju lietotās posakonazola devas bija 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg vai 6,0 mg/kg dienā (divas reizes dienā pirmajā dienā). Visi 115 pētījuma dalībnieki sākotnēji vismaz 7 dienas saņēma posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai, bet pēc tam 63 dalībniekiem šis ievadīšanas veids tika aizstāts ar zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Vidējais kopējais terapijas ilgums (lietojot posakonazola koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošo

pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai) visiem ārstētajiem dalībniekiem bija 20,6 dienas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Posakonazola drošums un efektivitāte ir noteikta pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Posakonazola lietošanu šo vecuma grupu pacientiem apstiprina pierādījumi, kas iegūti adekvātos un labi kontrolētos pētījumos par posakonazola lietošanu pieaugušajiem un pediatrikos pētījumos iegūtie dati par posakonazola farmakokinētiku un drošumu, kā arī populācijas farmakokinētikas modelī (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pediatrikajos pētījumos netika atklāti jauni drošuma signāli, kas būtu saistīti ar posakonazola lietošanu pediatriem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Noxafil drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

#### Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) ieguva daudzkārtējus, laikā saskaņotus 12 stundu perioda EKG pierakstus no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18–85 gadu vecumā. Nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (*Fridericia*) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, nenovēroja.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai absolūtā biopieejamība ir aptuveni 83 %. Posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošanai pēc trekna maltītes nebija būtiskas ietekmes uz AUC, un tā panāca mērenu  $C_{max}$  samazinājumu (par 23 % līdz 41 %). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, maltītei nebija nozīmīgas ietekmes uz posakonazola biopieejamību pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem, to lietojot kā zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tādēļ zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Balstoties uz līdzību ar zarnās šķīstošajām tabletēm, sagaidāms, ka posakonazola zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošanai vienlaikus ar zālēm, kas ietekmē kuņģa pH vai kuņģa kustīgumu, nav nekādas nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētisko ekspozīciju.

Tika veikts šķīšanas pētījums *in vitro*, lai novērtētu alkohola (5, 10, 20 un 40 %) ietekmi uz Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai šķīdību. Pētījumā konstatēja, ka posakonazols alkohola klātbūtnē *in vitro* no Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai izdalās ātrāk, kas var ietekmēt tā aizkavētās izdalīšanās spēju.

#### Izklīde

Balstoties uz populācijas FK modelēšanu pediatriem pacientiem, kas posakonazolu saņem ar i.v. lietojamu vai PFS zāļu formu, tā centrālais izklīdes tilpums ir 112 l (5,2 % relatīvā standartklāda - *relative standard error* (RSE)). Posakonazols izteikti (>98 % apmērā) saistās pie proteīniem, galvenokārt pie seruma albumīna.

#### Biotransformācija

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta, un maz ticams, ka tā koncentrāciju varētu ietekmēt CYP450 enzīmu inhibitori. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda konjugāti, atklāts tikai niecīgs daudzums oksidētu (CYP450 mediētu) metabolītu. Ar urīnu un izkārnījumiem izvadītie metabolīti ir aptuveni 17 % no ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas.

### Eliminācija

Balstoties uz populācijas FK modelēšanu pediatriem pacientiem, kas posakonazolu saņem ar i.v. lietojamu vai PFS zāļu formu, tas tiek izvadīts lēni, ar vidējo klīrensu 4,7 l/h (3,9 % RSE) un atbilstošo puseliminācijas periodu ( $t_{1/2}$ ) 24 stundas. Pēc  $^{14}\text{C}$ -posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā fēcēs (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), lielākā daudzumā esošais savienojums bija nepārveidots posakonazols (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, un ar urīnu tiek izvadīti 14 % radioaktīvi iezīmētās devas (<0,2 % radioaktīvi iezīmētās devas ir nepārveidots posakonazols). Pēc devas lietošanas PFS formā vienu reizi dienā (divas reizes dienā 1. dienā) pediatriem pacientiem stabila koncentrācija plazmā tiek sasniegta līdz 7. dienai.

### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

#### *Bērni (< 18 gadi)*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli posakonazola farmakokinētikas noteikšanai un ekspozīcijas prognozēšanai pediatriem pacientu grupā, ar vēlamo ekspozīciju saistītā posakonazola vidējā koncentrācija līdzsvara apstākļos ( $C_{av}$ ), kas bija aptuveni 1200 ng/ml, un  $C_{av} \geq 500$  ng/ml aptuveni 90 % pacientu tiek sasniegta, lietojot ieteicamās posakonazola koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai un zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai devas. Simulācijas, izmantojot populācijas farmakokinētikas modeli, ļauj prognozēt, ka pēc posakonazola zarnās šķīstošo tablešu lietošanas pieaugušo devā (pa 300 mg divas reizes 1. dienā un pa 300 mg vienu reizi dienā – sākot no 2. dienas) 90 % pediatriem pacientu ar ķermeņa masu virs 40 kg  $C_{av}$  būs  $\geq 500$  ng/ml.

Populācijas farmakokinētikas analīze par posakonazola lietošanu pediatriem pacientiem liecina, ka vecumam, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un etniskajai piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumu gadījumā deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kā jau novērots arī citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroīdo hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī posakonazola atkārtotu devu toksicitātes pētījumos. Virsnieru darbību nomācoša ietekme tika novērota toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, ja ekspozīcija līdzinājās vai pārsniedza ekspozīciju, kāda ar terapeitiskām devām tiek panākta cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri  $\geq 3$  mēnešus saņēma devas ar zemāku sistēmisko ekspozīciju, nekā cilvēkam tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Šādu atradi nekonstatēja pētiņiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešus ilgus neirotoksicitātes pētījumos ar suņiem un pētiņiem netika novērota nekāda funkcionāla iedarbība uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu, ja sistēmiskā ekspozīcija pārsniedza terapeitiski panākto ekspozīciju.

Divus gadus ilgā pētījumā ar žurkām tika novērota plaušu fosfolipidoze, kas izraisīja alveolu dilatāciju un obstrukciju. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Neklīniskā pētījumā, kurā posakonazols intravenozi tika ievadīts ļoti jauniem suņiem (dozēšana no 2-8 nedēļu vecuma), eksperimenta dzīvnieku grupā pieauga palielinātu galvas smadzeņu ventrikulu rašanās biežums nekā paralēlā kontroles dzīvnieku grupā. Pēc turpmākā 5 mēnešus ilgā perioda, kura laikā dzīvnieki nesaņēma nekādu terapiju, palielinātu galvas smadzeņu ventrikulu biežums kontroles un eksperimenta dzīvnieku grupās neatšķīrās. Suņiem, kam tika konstatēta šī atrade, nebija neiroloģisku, uzvedības vai attīstības patoloģiju, un līdzīgas galvas smadzeņu pārmaiņas netika novērotas ne pēc posakonazola iekšķīgas lietošanas nepieaugušiem suņiem (4 dienu līdz 9 mēnešu vecumā), ne pēc posakonazola intravenozas ievadīšanas nepieaugušiem suņiem (10 līdz 23 nedēļu vecumā). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā ar pētiņiem, kad maksimālā koncentrācija plazmā bija 8,5 reizes augstāka nekā koncentrācija, kas cilvēkam tiek sasniegta ar terapeitiskām devām, netika novērota ietekme uz elektrokardiogrammu, tai skaitā QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma

pētījumā ar žurkām, kad sistēmiskā ekspozīcija bija 2,1 reizes lielāka nekā ekspozīcija pēc terapeitisku devu lietošanas, ehokardiogrāfiski netika konstatētas nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad sistēmiskā ekspozīcija bija attiecīgi 2,1 un 8,5 reizes lielāka nekā cilvēkiem pēc terapeitisku devu lietošanas, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo spiedienu (līdz 29 mm Hg).

Ar žurkām ir veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Ekspozīcijā, kas bija zemāka par ekspozīciju cilvēkam pēc terapeitisku devu lietošanas, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo dzīvotspēju. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks ekspozīcijā, kas pārsniedza ar terapeitiskām devām panākto ekspozīciju. Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šī ietekme uz vairošanos tika saistīta ar zāļu lietošanas iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu apdraudējumu cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

*Pulveris*

Hipromelozes acetāta sukcināts

*Šķīdinātājs*

attīrīts ūdens

glicerīns (E422)

metilparahidroksibenzoāts (E218)

propilparahidroksibenzoāts

nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

bezūdens citronskābe (E330)

ksantāna sveķi (E415)

nātrija citrāts (E331)

saharīna nātrija sāls (E954)

mikrokristāliskā celuloze

karmelozes nātrija sāls

karagināna kalcija sulfāta trinātrija fosfāts (E407)

sorbīta (E420) šķīdums

kālija sorbāts (E202)

saldais ogu un citrusaugļu aromatizētājs, kas satur propilēnglikolu (E1520), ūdeni, dabiskās un mākslīgās aromātvielas

pretputu Af emulsija, kas satur polietilēnglikolu (E1521), oktametilkiklotetrasiloksānu,

dekametilkiklopentasiloksānu un poli(oksi-1,2-etāndi-il), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc sagatavošanas lietošanai: 30 minūtes.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus pēc suspensijas pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir pieejams iepakojumā, kurā ietilpst:

1. iepakojums: komplektā ir 8 bērniem neatveramas, vienreiz lietojamas paciņas (PET/alumīnijs/LZBPE), divas 3 ml (zaļas) šļirces ar robotiem galiem, divas 10 ml (zilas) šļirces ar robotiem galiem, divi trauciņi samaisīšanai, viena 473 ml šķīdinātāja pudele (ABPE) ar polipropilēna (PP) vāciņu un plēves plombējumu un viens adapters šķīdinātāja pudelei.

2. iepakojums: kastīte ar sešām 3 ml (zaļām) un sešām 10 ml (zilām) šļircēm ar robotiem galiem.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnīga informācija par zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai sagatavošanu lietošanai un devas lietošanu ir pieejama lietošanas pamācības bukletā, kas pievienots komplektam. Vecāki un/vai aprūpētāji ir jāinformē, ka pirms zāļu (Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai) sagatavošanas lietošanai un devas lietošanas, ir jāizlasa lietošanas pamācības buklets.

Katrā vienreiz lietojamā paciņā ir 300 mg posakonazola, kas tiek suspendēti 9 ml šķīdinātāja, iegūstot suspensiju ar kopējo tilpumu 10 ml un galīgo koncentrāciju aptuveni 30 mg/ml.

Piezīme! Noxafil devu drīkst sagatavot lietošanai TIKAI ar komplektā iekļauto šķīdinātāju.

Piezīme! Lai tiktu lietota pareiza deva, zāles drīkst sagatavot lietošanai un lietot TIKAI ar iepakojumam pievienotajām šļircēm ar robotiem galiem. Šļirces ar roboto galu ir īpaši izstrādātas, lai novērstu suspensijas agregāciju, zāles sagatavojot lietošanai un lietojot devu.

Komplektā iekļautā šļirce ar roboto galu ir jāizmanto, lai Noxafil ievadītu enterālās barošanas zondē. Enterālās barošanas zondes izmēru izvēlas atkarībā no pacienta īpašībām. Izmantojiet piemērotu enterālās barošanas zondes materiālu, atbilstoši turpmākai tabulai.

| <b><u>Veids</u></b> | <b><u>Zondes materiāls</u></b> | <b><u>Zondes izmērs</u></b> |
|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Kuņģa zonde         | Poliuretāns                    | 16 Fr vai lielāka           |
|                     | Silikons                       | 14 Fr vai lielāka           |
| Nazogastrālā zonde  | PVH*                           | 12 Fr vai lielāka           |
|                     | Poliuretāns                    | 12 Fr vai lielāka           |

\*PVH = polivinilhlorīds.

Pēc zāļu lietošanas zonde ir atkārtoti jāizskalo ar vismaz 10 ml ūdens, lai nodrošinātu visa Noxafil nonākšanu kuņģī un iztīrītu zondi.

Pēc devai atbilstošā suspensijas tilpuma izlietošanas samaisīšanas trauciņā atlikušo suspensiju nedrīkst izmantot atkārtoti un tā ir jāiznīcina.

Devu jāievada 30 minūšu laikā pēc suspensijas sajaukšanas.

Neizlietotās zāles, šķīdinātājs vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/005

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2005. gada 25. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 25. oktobris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Noxafil 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
posaconazolum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posakonazola.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur glikozes šķīdumu, nātrija benzoātu (E211), benzilspirtu, propilēnglikolu (E1520).  
Papildinformāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Viena pudele ar 105 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai.  
Mērkarote

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai un tabletes NAV savstarpēji aizstājamas.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Jebkurš atlikušais zāļu daudzums pudelē četras nedēļas pēc tās atvēršanas ir jāiznīcina. Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELES ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
posaconazolum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā ml suspensijas ir 40 mg posakonazola.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur glikozes šķīdumu, nātrija benzoātu (E211), benzilspirtu, propilēnglikolu (E1520).  
Papildinformāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

105 ml  
suspensija iekšķīgai lietošanai

#### 5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

**Pirms lietošanas labi sakratīt.**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Iznīcināt pēc 4 nedēļām. Atvēršanas datums:

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes  
posaconazolum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 100 mg posakonazola.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

24 zarnās šķīstošās tabletes  
96 zarnās šķīstošās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Noxafil suspensija iekšķīgai lietošanai un tabletes NAV savstarpēji aizstājamas.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| EU/1/05/320/002 | 24 tabletes |
| EU/1/05/320/003 | 96 tabletes |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

noxafil tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM<br/>BLISTERI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes  
posaconazolum

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

MSD

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Noxafil 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
posaconazolum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā flakonā ir 300 mg posakonazola.  
Katrā ml ir 18 mg posakonazola.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls (SBECD), dinātrija edetāts, sālsskābe un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Vienreizējas lietošanas flakons.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/004      1 flakons

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>FLAKONA MARKĒJUMS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS</b> |
|-----------------------------------------------|

Noxafil 300 mg sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
posaconazolam  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

Skatīt lietošanas instrukciju.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai posaconazolum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 300 mg posakonazola. Pēc sagatavošanas lietošanai zarnās šķīstošās iekšķīgi lietojamās suspensijas koncentrācija ir aptuveni 30 mg/ml.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Lietošanai sagatavotas zāles satur metilparahidroksibenzoātu (E218), propilparahidroksibenzoātu, propilēnglikolu (E1520) un sorbīta šķīdumu (E420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Šajā kastītē ir iepakojums (1. iepakojums), kurā ir 8 paciņas, divas 3 ml un divas 10 ml šļirces ar robotiem galiem, divi trauciņi samaisīšanai, viena šķīdinātāja pudele un viens pudeles adapters; un iepakojums (2. iepakojums), kurā ir sešas 3 ml un sešas 10 ml papildu šļirces ar robotiem galiem.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai NAV savstarpēji aizstājams ar Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Pēc sagatavošanas lietošanai: zarnās šķīstošā suspensija iekšķīgai lietošanai ir jāizlieto 30 minūšu laikā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

noxafil 300 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**IEKŠĒJĀ KASTĪTE – 1. iepakojums (no 2) (BEZ *BLUE BOX*)**  
**NOXAFIL 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
posaconazolum

#### **1. iepakojums (no diviem)**

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra paciņa satur 300 mg posakonazola. Pēc sagatavošanas lietošanai zarnās šķīstošās iekšķīgi lietojamās suspensijas koncentrācija ir aptuveni 30 mg/ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Lietošanai sagatavotas zāles satur metilparahidroksibenzoātu (E218), propilparahidroksibenzoātu, propilēnglikolu (E1520) un sorbīta šķīdumu (E420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
Šajā iepakojumā ir 8 paciņas, divas 3 ml un divas 10 ml šļirces ar robotiem galiem, divi trauciņi samaisīšanai, viena šķīdinātāja pudele un viens pudeles adapters.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
NAV savstarpēji aizstājams ar Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Pēc sagatavošanas lietošanai: zarnās šķīstošā suspensija iekšķīgai lietošanai ir jāizlieto 30 minūšu laikā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

noxafil 300 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**

**PACIŅAS ETIĶETE - NOXAFIL 300 mg zarnās šķīstošais pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
posaconazolum

iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un bukletu.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

MSD

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJA** pudelei, kas jālieto kopā ar Noxafil 300 mg zarnās šķīstošo pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Noxafil šķīdinātājs

### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur metilparahidroksibenzoātu (E218), propilparahidroksibenzoātu, propilēnglikolu (E1520) un sorbīta šķīdumu (E420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

473 ml

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

**Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un bukletu.

Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

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

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)</b> |
|------------------------------------------------|

EU/1/05/320/005

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA</b> |
|---------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU</b> |
|-------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**IEKŠĒJĀ KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*) – 2. iepakojums (no 2) – PAPILDU ŠĻIRCES lietošanai kopā ar Noxafil zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lietošanai tikai kopā ar **Noxafil 300 mg** zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai komplektu

### 2. iepakojums (no diviem)

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šajā kastītē ir individuāli iepakotas sešas 3 ml un sešas 10 ml iekšķīgās dozēšanas šļirces ar robotiem galiem

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/320/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Izlasiet bukletu ar norādījumiem, kas ir pievienots Noxafil 300 mg zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai komplektam.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nav piemērojams

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Noxafil 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai posaconazolum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Noxafil lietošanas
3. Kā lietot Noxafil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Noxafil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam tās lieto**

Noxafil satur zāles, kuras sauc par posakonazolu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. To lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, nogalinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai apturot to augšanu.

Noxafil var lietot pieaugušiem sekojošu sēnīšinfekciju veidu ārstēšanai, kad citas pretsēnīšu zāles nav iedarbojušās vai to lietošanu ir nācies pārtraukt:

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* ģints sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu līdzekļiem amfotericīnu B vai itrakonazolu vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* ģints sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B vai arī tika pārtraukta amfotericīna B lietošana;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromoblastomikoze un micetoma pacientiem, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar itrakonazolu vai arī tika pārtraukta itrakonazola lietošana;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar vienu vai vairākiem amfotericīnu B saturošiem līdzekļiem, itrakonazolu vai flukonazolu vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- iepriekš neārstētas mutes dobuma vai rīkles infekcijas (sauktas par „piena sēnīti”), ko izraisa par *Candida* sauktas sēnītes.

Šīs zāles var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem, kuriem ir augsts sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem, ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota „akūtas mieloleikozes” (AML) vai „mielodisplastisko sindromu” (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem lielas imunitāti nomācošu līdzekļu devas pēc „asinsrades cilmes šūnu transplantācijas” (*hematopoietic stem cell transplant*; HSCT).

## 2. Kas jāzina pirms Noxafil lietošanas

### Nelietojiet Noxafil šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat: terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoizīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jebkādas zāles, kuru sastāvā ir "melnā rudzu grauda alkaloīdi"; piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu, vai „statīnus”, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vairāk informācijas, arī informāciju par to, kā ar Noxafil var mijiedarboties citas zāles, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā "Citas zāles un Noxafil".

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, tādām kā ketokonazols, flukonazols, itrakonazols vai vorikonazols;
- ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, Jums šo zāļu lietošanas laikā būs jāveic asinsanalīzes;
- rodas smaga caureja vai vemšana, jo šādi stāvokļi var mazināt šo zāļu efektivitāti.
- ir traucēts sirds ritms, kas redzams EKG un uzrāda problēmu, kura saucas pagarināts QTc intervāls;
- ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ir ļoti lēna sirds darbība;
- ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ir jebkura problēma ar kāliju, magniju vai kalciju līmeni Jūsu asinīs;
- ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kaptopirāta alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ir jālieto venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ārstēšanas laikā Jums jāizvairās no saules iedarbības. Ir svarīgi nosegt saulei pakļautās ādas vietas ar aizsargtērpu un lietot saules aizsargkrēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF), jo var rasties paaugstināta ādas jutība pret saules UV stariem.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Noxafil lietošanas laikā Jums rodas stipra caureja vai vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo tādā gadījumā zāles var nedarboties, kā paredzēts. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

### Bērni

Lūdzu, ņemiet vērā, ka Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (17 gadus veciem un jaunākiem).

### Citas zāles un Noxafil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### Nelietojiet Noxafil, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimoizīds (lieto Tourette slimības un psihisku slimību ārstēšanai);
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);

- hinidīns (lieto sirds darbības ritma traucējumu ārstēšanai).
- Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var izraisīt ļoti nopietnas sirds ritma izmaiņas.
- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var būtiski samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus.
  - statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
  - venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfocitāzes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Citas zāles

Lūdzu, izskatiet augstāk norādīto zāļu sarakstu, kuras nedrīkst lietot Noxafil lietošanas laikā.

Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar ritma traucējumu risku, un gadījumā, ja šīs zāles lieto kopā ar Noxafil, šis risks var būt palielināts. Lūdzu, pārliecinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras lietojat (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var palielināt Noxafil blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs.

Šādas zāles var samazināt Noxafil efektivitāti, mazinot Noxafil daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asinsanalīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un primidons (zāles krampju lēkmes ārstēšanai vai novēršanai);
- efavirenzs un fosamprenavīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai);
- zāles, ko lieto, lai mazinātu skābes daudzumu kuņģī, piemēram, cimetidīns un ranitidīns vai omeprazols un citi līdzekļi, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem.

Noxafil var palielināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Tādas zāles ir, piemēram:

- vinkristīns, vinblastīns un citi kapmirtes alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (izmanto dažu infekciju ārstēšanai);
- HIV ārstēšanā izmantotās zāles, ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tostarp lopinavīrs un atazanavīrs, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru);
- midazolāms, triazolāms, alprazolāms vai citi benzodiazepīni (lieto par sedatīviem līdzekļiem un miorelaksantiem);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns un citi kalcija kanālu blokatori (izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai);
- digoksīns (izmanto sirds mazspējas ārstēšanai);
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), saukta arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Noxafil kopā ar uzturu un dzērienu**

Lai uzlabotu posakonazola uzsūkšanos, tas, kad vien iespējams, jālieto ēdienreizi laikā vai tūlīt pēc ēdiena vai uztura bagātinātāju dzēriena uzņemšanas (skatīt 3. apakšpunktā “Kā lietot Noxafil”). Informācijas par alkohola ietekmi uz posakonazolu nav.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms Noxafil lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Nelietojiet Noxafil grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība Noxafil lietošanas laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Noxafil lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Noxafil lietošanas laikā Jums var būt reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, un sazinieties ar ārstu.

### **Noxafil satur glikozi**

Noxafil 5 ml suspensija satur aptuveni 1,75 g glikozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### **Noxafil satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 5 ml suspensijas, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **Noxafil satur nātrija benzoātu**

5 ml suspensijas satur 10 mg nātrija benzoāta (E211).

### **Noxafil satur benzilspirtu**

5 ml suspensijas satur 1,25 mg benzilspirta. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### **Noxafil satur propilēnglikolu**

5 ml suspensijas satur 24,75 mg propilēnglikola (E1520).

## **3. Kā lietot Noxafil**

Neaizvietojiet Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai ar Noxafil tabletēm vai Noxafil zarnās šķīstošo pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu, jo tas var izraisīt efektivitātes trūkumu vai paaugstinātu blakusparādību risku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts kontrolēs Jūsu atbildes reakciju un stāvokli, lai noteiktu cik ilgi Noxafil ir nepieciešams lietot un vai nav nepieciešams nomainīt dienas devu.

Tālāk tabulā norādītas ieteicamās devas un ārstēšanas ilgums, kas ir atkarīgs no Jūsu infekcijas veida, un ārsts Jums to var individuāli pielāgot. Nepielāgojiet devu pats, kamēr neesat konsultējies ar ārstu, un nemainiet ārstēšanas shēmu.

Kad vien tas iespējams, posakonazols jālieto ēdienreizes vai uztura bagātinātāja dzēriena lietošanas laikā vai nekavējoties pēc tam.

| Indikācija                                                                                                                                       | Ieteicamās devas un ārstēšanās ilgums                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pret ārstēšanu nejutīgu sēnīšinfekciju ārstēšana ( <i>Invasive aspergillosis, Fusariosis, Chromoblastomycosis/Mycetoma, Coccidioidomycosis</i> ) | Ieteicamās deva ir 200 mg (viena pilna 5 ml karote), kas jālieto četras reizes dienā.<br>Alternatīvi, ja tā ieteicis Jūsu ārsts, Jūs varat lietot pa 400 mg (2 pilnām 5 ml karotēm) divas reizes dienā (ja Jūs spējat abas devas lietot ēšanas vai uztura aizstājēja dzēriena lietošanas laikā vai tūlīt pēc tam). |
| Pirmreizēja piena sēnītes ārstēšana                                                                                                              | Pirmā ārstēšanas dienā ieņemiet 200 mg (vienu 5 ml karoti) līdzekļa vienu reizi. Pēc pirmās dienas ieņemiet pa 100 mg (2,5 ml) reizi dienā.                                                                                                                                                                        |
| Nopietnu sēnīšinfekciju profilakse                                                                                                               | Ieņemiet pa 200 mg (vienai 5 ml karotei) trīs reizes dienā.                                                                                                                                                                                                                                                        |

#### **Ja esat lietojis Noxafil vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs uztraucieties par to, ka esat lietojis pārāk lielu devu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai veselības aprūpes darbinieku.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Noxafil**

Ja esat aizmirsis lietot devu paredzētā laikā, ieņemiet to tiklīdz atceraties un turpiniet lietošanu kā parasti. Tomēr, ja tas ir gandrīz vienlaicīgi ar Jūsu nākamo devu, tad ieņemiet devu, kad tā ir paredzēta. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:**

- slikta dūša vai vemšana, caureja;
- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaišas feces, slikta dūša bez redzama iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asins analīzēs;
- alerģiska reakcija.

#### **Citas blakusparādības**

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- sāļu līmeņa asinīs izmaiņas, kas redzamas asinsanalīzēs — pazīmes ir, piemēram, apmulsuma vai vājuma sajūta;
- dīvaina sajūta uz ādas, piemēram, nejutīgums, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas lien, kņudināšana vai dedzināšanas sajūta;
- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- zems magnija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai kuņģa darbības traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas;
- grēmas (dedzinoša sajūta krūškurvī, kas paceļas līdz rīklei);

- zems neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asinsķermenīšu) līmenis (neitropēnija) — tā dēļ Jums ir lielāka infekciju iespējamība, un tas var parādīties asinsanalīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- anēmija — pazīmes ir, piemēram, galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas redzams asinsanalīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- zems balto asins šūnu leukocītu līmenis (leikopēnija), kas parādās asinsanalīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju iespējamība;
- augsts balto asins šūnu eozinofilo leukocītu līmenis (eozinofīlija) — tas iespējams, kad ir iekaisums;
- asinsvadu iekaisums;
- sirdsdarbības ritma traucējumi;
- krampji;
- nervu bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tādi, kad parādās elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirdsdarbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- zems asinsspiediens
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgādes ar skābekli (liesas infarkts) – tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — redzams asinsanalīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);
- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);
- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai kakla sāpes, roku vai kāju sāpes;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska vagināla asiņošana);
- bezmiegs;
- pilnīga vai daļēja nespēja runāt;
- mutes pietūkums;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;
- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera pūšanās sajūta;

- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīrus, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- pneimonija – pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistītas problēmas, piemēram, neparasta asins recēšana vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā arī plaši pūslīšu veida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- samaņas zudums;
- problēmas domāt vai runāt, saraustītas kustības, it īpaši nespēja kontrolēt plaukstu kustības;
- insults — pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “akls” vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai sirdslēkme, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija) — pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpojot;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā — pazīmes ir, piemēram, vemšana ar asinīm vai asinis izkārnījumos;
- zarnu nosprostojums (zarnu obstrukcija), it īpaši līkumainās zarnas daļā. Šāda nosprostojuma dēļ zarnu saturs nespēj virzīties tālāk pa zarnu traktu, un pazīmes ir, piemēram, pilna vēdera sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiski urēmiskais sindroms, kad notiek eritrocītu noārdīšanās (hemolīze), kas iespējama ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb zems visu asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- liela izmēra purpurkrāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;
- redzes dubultošanās;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- virsnieru darbības traucējumi — tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi — tas var izraisīt zemu dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmeni asinīs;
- dzirdes traucējumi;
- pseidoadosteronisms, kā rezultātā ir paaugstināts asinsspiediens ar zemu kālija līmeni (asins analīzēs).

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- dažiem pacientiem pēc Noxafil lietošanas novērots arī apmulsums;
- ādas apsārtums.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Noxafil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja četras nedēļas pēc tā pirmās atvēršanas pudelē ir vēl palicis kāds daudzums suspensijas. Lūdzu, atdodiet pudeli ar pāri palikušo suspensiju savam farmaceitam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Noxafil satur

- Aktīvā viela Noxafil ir posakonazols. Katrs mililitrs suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 40 miligramus posakonazola.
- Citas suspensijas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, simetikons, nātrijs benzoāts (E 211), nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, glicerīns, ksantāna sveķi, glikozes šķīdums, titāna dioksīds (E 171), mākslīgais ķiršu aromatizators, kas satur benzilspirtu un propilēnglikolu (E1520), un attīrīts ūdens.

### Noxafil ārējais izskats un iepakojums

Noxafil ir 105 ml balta iekšķīgi lietojama suspensija ar ķiršu garšu, kas ir iepildīta dzintarkrāsas stikla pudelēs. Katrai pudelei klāt ir pievienota mērkarote, lai varētu nomērīt 2,5 un 5 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas devas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Beļģija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: + 45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Noxafil 100 mg zarnās šķīstošās tabletes *posaconazolum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Noxafil lietošanas
3. Kā lietot Noxafil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Noxafil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam to lieto**

Noxafil satur zāles, kuras sauc par posakonazolu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. To lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, nogalinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai apturot to augšanu.

Noxafil var lietot pieaugušajiem, lai ārstētu *Aspergillus* ģints sēnīšu izraisītas infekcijas.

Noxafil var lietot pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu virs 40 kg, lai ārstētu šādas sēnīšinfekcijas:

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* ģints sēnītes, ja ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu zālēm amfotericīnu B vai itrakonazolu nav novērots uzlabojums vai šo zāļu lietošanu ir nācies pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* ģints sēnītes, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B vai arī amfotericīna B lietošanu nācās pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromoblastomikoze un micetoma, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar itrakonazolu vai arī itrakonazola lietošanu nācās pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu vai šo zāļu kombināciju, vai arī šo zāļu lietošanu nācās pārtraukt.

Šīs zāles var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu virs 40 kg, kuriem ir augsts sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota akūtas mieloleikozes (AML) vai mielodisplastisko sindromu (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem imūno sistēmu nomācošu terapiju lielās devās pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT).

## 2. Kas Jums jāzina pirms Noxafil lietošanas

### Nelietojiet Noxafil šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat terfenadīnu, astemizolu, cisapriidu, pimozīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jebkādas melnā rudzu grauda alkaloīdus saturošas zāles, piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu, vai statīnus, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vairāk informācijas, arī informāciju par to, kā ar Noxafil var mijiedarboties citas zāles, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā “Citas zāles un Noxafil”.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu;
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, Jums šo zāļu lietošanas laikā būs jāveic asinsanalīzes;
- ja Jums rodas stipra caureja vai vemšana, jo šādi stāvokļi var mazināt šo zāļu efektivitāti;
- ja Jums ir patoloģiskas novirzes sirds ritma pierakstā (EKG), kas liecina par problēmu, kuras nosaukums ir pagarināts QTc intervāls;
- ja Jums ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība;
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar kālija, magnija vai kalcija līmeni asinīs;
- ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kaptopirāta alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ir jālieto venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ārstēšanas laikā Jums jāizvairās no saules iedarbības. Ir svarīgi nosegt saulei pakļautās ādas vietas ar aizsargtērpu un lietot saules aizsargkrēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF), jo var rasties paaugstināta ādas jutība pret saules UV stariem.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Noxafil lietošanas laikā Jums rodas stipra caureja vai vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo tādā gadījumā zāles var nedarboties, kā paredzēts. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

### Bērni

Noxafil nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### Citas zāles un Noxafil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### Nelietojiet Noxafil, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisapriids (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimozīds (lieto *Tourette* slimības un psihisku slimību ārstēšanai);
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);

- hinidīns (lieto sirds darbības ritma traucējumu ārstēšanai). Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var izraisīt ļoti nopietnas sirds ritma izmaiņas.
- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var būtiski samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus.
- statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfocitozes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Citas zāles

Pievērsiet uzmanību iepriekš minētajām zālēm, kuras nedrīkst lietot Noxafil lietošanas laikā. Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar ritma traucējumu risku, un gadījumā, ja šīs zāles lieto kopā ar Noxafil, šis risks var būt palielināts. Lūdzu, pārliecinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras lietojat (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var paaugstināt Noxafil blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs.

Šādas zāles var samazināt Noxafil efektivitāti, mazinot Noxafil daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asinsanalīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un primidons (zāles krampju lēkmes ārstēšanai vai novēršanai);
- efavirenzs un fosamprenavīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai).

Noxafil var paaugstināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Tādas zāles ir, piemēram:

- vinkristīns, vinblastīns un citi kapmirtes alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai);
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai un ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tai skaitā lopinavīrs un atazanavīrs, ko lieto kopā ar ritonavīru);
- midazolāms, triazolāms, alprazolāms un citi benzodiazepīni (lieto kā nomierinošas zāles vai muskulatūru atslābinošus līdzekļus);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns un citi kalcija kanālu blokatori (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- digoksīns (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), saukta arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms Noxafil lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Nelietojiet Noxafil grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība Noxafil lietošanas laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Noxafil lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Noxafil lietošanas laikā Jums var būt reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, un sazinieties ar ārstu.

### **Noxafil satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Noxafil**

Neaizvietojiet Noxafil tabletes ar Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu, jo tas var izraisīt efektivitātes trūkumu vai paaugstinātu blakusparādību risku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz zāļu lietot**

Parastā deva ir 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums var būt atkarīgs no Jums esošās infekcijas veida, un ārsts to Jums var individuāli pielāgot. Nepielāgojiet devu pats, kamēr neesat konsultējies ar ārstu, un nemainiet ārstēšanas shēmu.

### **Šo zāļu lietošana**

- Norijiet tableti veselu, uzdzerot nelielu ūdeni.
- Tableti nedrīkst sasmalcināt, košļāt, sadalīt vai izšķīdināt.
- Tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas.

### **Ja esat lietojis Noxafil vairāk nekā noteikts**

Ja domājat, ka Jūs, iespējams, esat lietojis pārāk lielu daudzumu Noxafil, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Noxafil**

- Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties.
- Tomēr, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot zāles pēc ierastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:**

- slikta dūša vai vemšana, caureja;

- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaišas fēces, slikta dūša bez redzama iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asinsanalīzēs;
- alerģiska reakcija.

### **Citas blakusparādības**

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- sāļu līmeņa asinīs izmaiņas, kas redzamas asinsanalīzēs — pazīmes ir, piemēram, apmulsuma vai vājuma sajūta;
- dīvaina sajūta uz ādas, piemēram, nejutīgums, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas lien, kņudināšana vai dedzināšanas sajūta;
- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- zems magnija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai kuņģa darbības traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas;
- grēmas (dedzinoša sajūta krūškurvī, kas paceļas līdz rīklei);
- zems neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asinsķermenīšu) līmenis (neitropēnija) — tā dēļ Jums ir lielāka infekciju iespējamība, un tas var parādīties asinsanalīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

#### Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- anēmija — pazīmes ir, piemēram, galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas redzams asinsanalīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- zems balto asins šūnu leukocītu līmenis (leikopēnija), kas parādās asinsanalīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju iespējamība;
- augsts balto asins šūnu eozinofilo leukocītu līmenis (eozinofīlija) — tas iespējams, kad ir iekaisums;
- asinsvadu iekaisums;
- krampji;
- sirdsdarbības ritma traucējumi;
- nervu bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tādi, kad parādās elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirdsdarbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- zems asinsspiediens;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgādes ar skābekli (liesas infarkts) – tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — redzams asinsanalīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);
- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);

- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu ;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai kakla sāpes, roku vai kāju sāpes;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska vagināla asiņošana);
- bezmiegs;
- pilnīga vai daļēja nespēja runāt;
- mutes pietūkums;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;
- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera pūšanās sajūta;
- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīrus, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- pneimonija – pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistītas problēmas, piemēram, neparasta asins recēšana vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā arī plaši pūslīšu veida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- samaņas zudums;
- problēmas domāt vai runāt, saraustītas kustības, it īpaši nespēja kontrolēt plaukstu kustības;
- insults — pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “akls” vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai sirdslēkme, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija) — pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpojot;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā — pazīmes ir, piemēram, vemšana ar asinīm vai asinis izkārnījumos;
- zarnu nosprostošanās (zarnu obstrukcija), it īpaši līkumainās zarnas daļā. Šāda nosprostošuma dēļ zarnu saturs nespēj virzīties tālāk pa zarnu traktu, un pazīmes ir, piemēram, pilna vēdera sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiski urēmiskais sindroms, kad notiek eritrocītu noārdīšanās (hemolīze), kas iespējama ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb zems visu asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- liela izmēra purpurkrāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;
- redzes dubultošanās;
- sāpes krūšu dziedzeros;

- virsnieru darbības traucējumi — tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi — tas var izraisīt zemu dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmeni asinīs;
- dzirdes traucējumi;
- pseidoaldosteronisms, kā rezultātā ir paaugstināts asinsspiediens ar zemu kālija līmeni (uzrādās asins analīzēs).

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- dažiem pacientiem pēc Noxafil lietošanas novērots arī apmulsums;
- ādas apsārtums.

Ja Jums ir jebkuras no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Noxafil**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Noxafil satur**

- Noxafil aktīvā viela ir posakonazols. Katra tablete satur 100 mg posakonazola.
- Citas sastāvdaļas ir: hipromeloze acetāta sukcināts; mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463); silīcija dioksīds (dentāla tipa), kroskarmeloze nātrija sāls; magnija stearāts, polivinilspirts, makrogols 3350, titāna dioksīds (E171), talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### **Noxafil ārējais izskats un iepakojums**

Noxafil zarnās šķīstošās tabletes ir kapsulas formā, ar dzeltenu apvalku un iespaidumu "100" vienā pusē, iepakotas blisteros, un kartona kastītēs ir pa 24 (2x12) vai 96 (8x12) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Beļģija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: + 45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Noxafil 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai posaconazolam

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Noxafil lietošanas
3. Kā lietot Noxafil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Noxafil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam tās lieto**

Noxafil satur zāles, kuras sauc par posakonazolu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. Noxafil lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Noxafil darbojas, iznīcinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai apturot to augšanu.

Noxafil var lietot pieaugušajiem, lai ārstētu *Aspergillus* ģints sēnīšu izraisītas infekcijas.

Noxafil var lietot pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu šāda veida sēnīšinfekcijas::

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* ģints sēnītes, ja ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu zālēm amfotericīnu B vai itrakonazolu nav novērots uzlabojums vai šo zāļu lietošanu ir nācies pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* ģints sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B vai arī tika pārtraukta amfotericīna B lietošana;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromoblastomikoze un micetoma pacientiem, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar itrakonazolu vai arī tika pārtraukta itrakonazola lietošana;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar vienu vai vairākiem amfotericīnu B saturošiem līdzekļiem, itrakonazolu vai flukonazolu vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana.

Noxafil var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ir liels sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota „akūtas mieloleikozes” (AML) vai „mielodisplastisko sindromu” (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem lielas imunitāti nomācošu līdzekļu devas pēc „asinsrades cilmes šūnu transplantācijas” (*hematopoietic stem cell transplant*; HSCT).

## 2. Kas Jums jāzina pirms Noxafil lietošanas

### Nelietojiet Noxafil šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat: terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoazīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jebkādas zāles, kuru sastāvā ir "melnā rudzu grauda alkaloīdi", piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, vai „statīnus”, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vairāk informācijas, arī informāciju par to, kā ar Noxafil var mijiedarboties citas zāles, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā "Citas zāles un Noxafil".

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu;
- ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, ka Jums Noxafil lietošanas laikā būs jāveic asinsanalīzes;
- ir traucēts sirds ritms, kas redzams EKG un uzrāda problēmu, kura saucas pagarināts QTc intervāls;
- ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ir ļoti lēna sirds darbība;
- ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ir jebkura problēma ar kāliju, magniju vai kalciju līmeni Jūsu asinīs;
- ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kapmirtes alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ir jālieto venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ārstēšanas laikā Jums jāizvairās no saules iedarbības. Ir svarīgi nosegt saulei pakļautās ādas vietas ar aizsargtērpu un lietot saules aizsargkrēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF), jo var rasties paaugstināta ādas jutība pret saules UV stariem.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### Bērni

Noxafil nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### Citas zāles un Noxafil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### Nelietojiet Noxafil, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimoazīds (lieto *Tourette* un garīgas slimības simptomu ārstēšanai);
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- hinidīns (lieto sirds darbības ritma traucējumu ārstēšanai).

Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var izraisīt ļoti nopietnas sirds ritma izmaiņas.

- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var būtiski samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus.

- statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Citas zāles

Lūdzu, izskatiet augstāk norādīto zāļu sarakstu, kuras nedrīkst lietot Noxafil lietošanas laikā. Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar ritma traucējumu risku, un gadījumā, ja šīs zāles lieto kopā ar posakonazolu, šis risks var būt palielināts. Lūdzu, pārliedzinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras lietojat (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var palielināt Noxafil blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs.

Šādas zāles var samazināt Noxafil efektivitāti, mazinot Noxafil daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asinsanalīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un primidons (zāles krampju lēkmes ārstēšanai vai novēršanai);
- efavirens un fosamprenavīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai).

Noxafil var palielināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Tādas zāles ir, piemēram:

- vinkristīns, vinblastīns un citi kapmirtes alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (izmanto dažu infekciju ārstēšanai);
- HIV ārstēšanā izmantotās zāles, ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tostarp lopinavīrs un atazanavīrs, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru);
- midazolāms, triazolāms, alprazolāms vai citi „benzodiazepīni” (lieto par sedatīviem līdzekļiem un miorelaksantiem);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns vai citi „kalcija kanālu blokatori” (izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai);
- digoksīns (izmanto sirds mazspējas ārstēšanai);
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), saukta arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliedzināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms Noxafil lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Nelietojiet Noxafil grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība Noxafil lietošanas laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Noxafil lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Noxafil lietošanas laikā Jums var būt reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, un sazinieties ar ārstu.

### **Noxafil satur nātriju**

Šo zāļu maksimālā ieteicamā dienas deva ir 924 mg nātrija (atrodama vārāmā sāļī). Tā ir līdzvērtīga 46 % no ieteiktās maksimālās nātrija devas pieaugušajiem.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešams Noxafil 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vai lielāka deva dienā ilgāku laiku, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema saturs sāls (nātrija) diētu.

### **Noxafil satur ciklodekstrīnu**

Šīs zāles satur 6680 mg ciklodekstrīna katrā flakonā.

## **3. Kā lietot Noxafil**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir pa 300 mg divas reizes dienā pirmajā dienā, tad – pa 300 mg vienu reizi dienā.

Ieteicamā deva bērniem vecumā no 2 līdz <18 gadiem ir pa 6 mg/kg līdz maksimālajai devai 300 mg divas reizes dienā pirmajā dienā, turpmāk – 6 mg/kg līdz maksimālajai devai 300 mg vienu reizi dienā.

Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai farmaceits vai medicīnas māsa atšķaidīs līdz pareizajai koncentrācijai.

Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai vienmēr sagatavos un ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Noxafil ievadīs

- caur plastmasas caurulīti, kas ievietota vēnā (intravenozā infūzijā)
- parasti ilgāk kā 90 minūtes.

Ārstēšanas ilgums var būt atkarīgs no infekcijas veida, kas jums ir, vai no imūnsistēmas pavājinātās darbības ilguma. Ārstēšanas ilgumu ārsts jums izvēlēsies individuāli. Pats nemainiet devu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu, un nemainiet ārstēšanas shēmu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Noxafil**

Šīs zāles jums ievadīs stingrā medicīniskā uzraudzībā, tāpēc maz ticams, ka tiks aizmirsts ievadīt devu. Tomēr, ja uzskatāt, ka ir aizmirsts ievadīt devu, izstāstiet to ārstam vai farmaceitam.

**Kad ārsts pārtrauks ārstēšanu ar Noxafil, nekādiem traucējumiem nevajadzētu rasties.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:**

- slikta dūša vai vemšana, caureja;

- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaiši izkārnījumi fēces, slikta dūša bez redzama iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asins analīzēs;
- alerģiska reakcija.

### **Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

#### Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- sāļu līmeņa pārmaiņas asinīs, kas redzamas asinsanalīzēs — pazīmes ir, piemēram, apmulsuma vai vājuma sajūta;
- dīvaina sajūta uz ādas, piemēram, nejutīgums, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas lien, kņudināšana vai dedzināšanas sajūta;
- pietūkums, apsārtums un jutīgums pa vēnu, kurā ievadīts Noxafil;
- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- zems magnija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai kuņģa darbības traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas;
- sirds dedzināšana (dedzinoša sajūta aiz krūšu kaula līdz rīklei);
- zems neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asinsķermenīšu) līmenis asinīs (neitropēnija) — tā dēļ Jums ir lielāka infekciju iespējamība, un tas var parādīties asinsanalīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

#### Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- anēmija — pazīmes ir, piemēram, galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas redzams asinsanalīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- zems balto asins šūnu leukocītu līmenis (leikopēnija), kas parādās asinsanalīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju iespējamība;
- augsts balto asins šūnu eozinofilo leukocītu līmenis (eozinofīlija) — tas iespējams, kad ir iekaisums;
- asinsvadu iekaisums;
- sirdsdarbības ritma traucējumi;
- krampji;
- nervu bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tādi, kad parādās elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirdsdarbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- pazemināts asinsspiediens;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgāde ar skābekli (liesas infarkts) – tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — redzams asinsanalīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);

- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);
- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai kakla sāpes, sāpes rokās vai kājās;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska vagināla asiņošana);
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- daļēja vai pilnīga nespēja runāt;
- mutes tūska;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;
- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera pūšanās sajūta;
- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīrus, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte;
- iekaisums vai sāpes injekcijas vietā.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- pneimonija – pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistītas problēmas, piemēram, neparasta asins recēšana vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā arī plaši pūslīšu veida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- samāņas zudums;
- problēmas domāt vai runāt, saraustītas kustības, it īpaši nespēja kontrolēt roku kustības;
- insults — pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “akls” vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai sirdslēkme, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija) — pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpojot;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā — pazīmes ir, piemēram, vemšana ar asinīm vai asinis izkārnījumos;
- zarnu nosprostošanās (zarnu obstrukcija), it īpaši līkumainās zarnas daļā. Šāda nosprostošuma dēļ zarnu saturs nespēj virzīties tālāk pa zarnu traktu, un pazīmes ir, piemēram, pilna vēdera sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiski urēmiskais sindroms, kad notiek sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās (hemolīze), kas iespējama ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb zems visu asins šūnu (sarkano un balto asinsķermenīšu un trombocītu) līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- liela izmēra purpurkrāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;

- redzes dubultošanās;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- virsnieru darbības traucējumi — tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi — tas var izraisīt zemu dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmeni asinīs;
- dzirdes traucējumi;
- pseidoaldosteronisms, kā rezultātā ir paaugstināts asinsspiediens ar zemu kālija līmeni (uzrādās asins analīzēs).

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- dažiem pacientiem pēc Noxafil lietošanas novērots arī apmulsums;
- ādas apsārtums.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no augstāk minētajām blakusparādībām.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Noxafil**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, šķīdumu var glabāt 24 stundas ledusskapī (2 °C–8 °C). Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, un jebkāds neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Noxafil satur**

- Aktīvā viela ir posakonazols. Katrs flakons satur 300 mg posakonazola.
- Citas sastāvdaļas ir betadeksa sulfobutilētera nātrijs sāls (SBECD), dinātrijs edetāts, sāļsskābe (koncentrēta), nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

### **Noxafil ārējais izskats un iepakojums**

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Krāsas maiņa šajās robežās neietekmē zāļu kvalitāti.

Šīs zāles pieejamas vienreizējas lietošanas stikla flakonā, kas aizvākots ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Beļģija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par Noxafil koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanu

- No ledusskapja izņemtam Noxafil flakonam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Aseptiski pārnēsiet 16,7 ml posakonazola intravenozā maisā (vai pudelē), kas satur saderīgu šķīdinātāja maisījumu, (šķīdinātāju sarakstu skatīt zemāk), lietojot tilpumā no 150 ml līdz 283 ml, atkarībā no nepieciešamās koncentrācijas (ne zemāk par 1 mg/ml un ne augstāk par 2 mg/ml).
- Ievadiet caur centrālo venozo līniju, arī caur centrālo venozo katetru vai perifēri ievietotu centrālo katetru (PICC), lēnā intravenozā infūzijā aptuveni 90 minūtēs. Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst ievadīt *bolus* veidā.
- Ja centrālais venozais katetrs nav pieejams, vienu infūziju var ievadīt caur perifēro venozo katetru ar tādu tilpumu, lai sasniegtu atšķaidīšanu aptuveni 2 mg/ml. Ievadot caur perifēro venozo katetru, infūzija jāveic aptuveni 30 minūtēs.

**Piezīme: klīniskos pētījumos vairākkārtējas perifēras infūzijas, ievadītas vienā un tai pašā vēnā, izraisīja reakcijas infūzijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu).**

- Noxafil paredzēts vienreizējai lietošanai.

Tālāk minētās zāles var ievadīt infūzijā vienlaikus ar Noxafil koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai caur to pašu intravenozo līniju (vai kanulu):

|                           |
|---------------------------|
| Amikacīna sulfāts         |
| Kasprofungīns             |
| Ciprofloksacīns           |
| Daptomicīns               |
| Dobutamīna hidrohlorīds   |
| Famotidīns                |
| Filgrastīms               |
| Gentamicīna sulfāts       |
| Hidromorfona hidrohlorīds |
| Levofloksacīns            |
| Lorazepāms                |
| Meropenēms                |
| Mikafungīns               |
| Morfīna sulfāts           |
| Norepinefrīna bitartrāts  |
| Kālija hlorīds            |
| Vankomicīna hidrohlorīds  |

Visas zāles, kas nav minētas šajā tabulā, nedrīkst ievadīt vienlaikus ar Noxafil caur to pašu intravenozo līniju (vai kanulu).

Noxafil koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tajā nav redzamu daļiņu. Noxafil šķīduma krāsa ir no bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenai. Krāsas maiņa šajās robežās neietekmē zāļu kvalitāti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Noxafil nedrīkst atšķaidīt ar:

|                                         |
|-----------------------------------------|
| Laktāta Ringera šķīdumu                 |
| 5 % glikozes un laktāta Ringera šķīdumu |
| 4,2 % nātrija bikarbonātu               |

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tālāk minētās:

5 % glikozes ūdens šķīdums,

0,9 % nātrija hlorīda šķīdums,  
0,45 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 0,45 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums,  
5 % glikozes un 20 mEq KCl.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *posaconazolum*

**Pirms zāļu lietošanas vai to došanas bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Noxafil
3. Kā lietot Noxafil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Noxafil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Noxafil un kādam nolūkam to lieto

Noxafil satur zāles, ko sauc par posakonazolu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. To lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, nogalinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai apstādinot to augšanu.

Noxafil var lietot bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu šādas sēnīšinfekcijas gadījumos, kad citi pretsēnīšu līdzekļi nav iedarbojušies vai ir nācies pārtraukt to lietošanu:

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* ģints sēnītes, ja ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu zālēm amfotericīnu B vai itrakonazolu nav novērots uzlabojums vai šo zāļu lietošanu ir nācies pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* ģints sēnītes, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B vai arī amfotericīna B lietošanu ir nācies pārtraukt;
- sēnīšinfekcijas, ko sauc par hromoblastomikozi vai micetomu, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar itrakonazolu vai arī itrakonazola lietošanu ir nācies pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu vai šo zāļu kombināciju vai arī šo zāļu lietošanu ir nācies pārtraukt.

Šīs zāles var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ir augsts sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota akūtas mieloleikozes (AML) vai mielodisplastisko sindromu (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem imūnsistēmu nomācošu terapiju lielās devās pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT).

## **2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Noxafil**

### **Nelietojiet Noxafil šādos gadījumos**

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoazīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jebkādas melnā rudzu grauda alkaloīdus, piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu, saturošas zāles vai statīnus, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu. Ja šaubāties, pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sīkāku informāciju, arī par to, kā ar Noxafil var mijiedarboties citas zāles, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā “Citas zāles un Noxafil”.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itraconazolu vai vorikonazolu;
- ir vai iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, ka šo zāļu lietošanas laikā Jums būs jāveic asinsanalīzes;
- rodas stipra caureja vai vemšana, jo šādi traucējumi var samazināt zāļu efektivitāti;
- ir patoloģiskas novirzes sirds ritma pierakstā (EKG), kas liecina par problēmu, kuras nosaukums ir pagarināts QTc intervāls;
- ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ir ļoti lēna sirds darbība;
- ir sirds ritma traucējumi;
- ir jebkāda veida problēmas ar kāliju, magniju vai kalciju līmeni asinīs;
- ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kapmirtes alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ir jālieto venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ārstēšanas laikā Jums jāizvairās no saules iedarbības. Ir svarīgi nosegt saulei pakļautās ādas vietas ar aizsargtērpu un lietot saules aizsargkrēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF), jo var rasties paaugstināta ādas jutība pret saules UV stariem.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu (vai neesat par to pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Noxafil lietošanas laikā rodas stipra caureja vai vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo zāles var nedarboties, kā paredzēts. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

### **Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošana kopā ar uzturu**

Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Alkohols var ietekmēt šo zāļu uzsūkšanos.

### **Bērni**

Noxafil nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Noxafil**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojuši vai varētu lietot.

**Nelietojiet Noxafil, ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:**

- terfenadīnu (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizolu (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisaprīdu (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimozīdu (lieto *Tourette* slimības un psihisku traucējumu ārstēšanai);
- halofantrīnu (lieto malārijas ārstēšanai);
- hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai).

Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, iespējami izraisot ļoti būtiskas sirds ritma pārmaiņas:

- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Noxafil var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, un tas var ievērojami samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus;
- statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfocitozes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Noxafil, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles

Izskatiet iepriekš minētās zāles, kuras Jūs vai Jūsu bērns nedrīkst lietot Noxafil lietošanas laikā. Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar sirds ritma traucējumu risku un, lietojot kopā ar Noxafil, šo risku var palielināt. Lūdzu, pārliecinieties, ka esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras Jūsu vai Jūsu bērns lietojot (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var paaugstināt Noxafil blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs.

Šādas zāles var samazināt Noxafil efektivitāti, samazinot Noxafil daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asinsanalīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un primidons (lieto krampju lēkmju ārstēšanai vai novēršanai);
- efavirens un fosamprenavīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai).

Noxafil var paaugstināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Pie šādām zālēm pieder:

- vinkristīns, vinblastīns un citi kapmirtes alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai);
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai un ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tai skaitā lopinavīrs un atazanavīrs, ko lieto kopā ar ritonavīru);
- midazolāms, triazolāms, alprazolāms un citi benzodiazepīni (lieto kā nomierinošas zāles vai muskuļus atslābinošus līdzekļus);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns un citi kalcija kanālu blokatori (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- digoksīns (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), ko sauc arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu (vai neesat par to pārliecināts), pirms Noxafil lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms Noxafil lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Nelietojiet Noxafil grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā Jums būs jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Noxafil lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Noxafil lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Noxafil lietošanas laikā var rasties reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai rīkoties ar instrumentiem un mehānismiem. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus un sazinieties ar ārstu.

### **Noxafil satur metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu**

Šīs zāles satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu. Var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

### **Noxafil satur sorbītu**

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta (E420) katrā ml.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir dažu cukuru nepanesība vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība - iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **Noxafil satur propilēnglikolu**

Šīs zāles satur 7 mg propilēnglikola (E1520) katrā ml.

### **Noxafil satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Noxafil**

Nekādā gadījumā Noxafil zarnās šķīstošā pulvera un šķīdinātāja iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai neaizstājiet ar Noxafil suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Vienmēr dodiet šīs zāles savam bērnam tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu.

- Informāciju par Noxafil devas sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt lietošanas pamācības bukletā. Saglabājiet bukletu un katru reizi, kad sagatavojat zāles lietošanai, ievērojiet tajā sniegtos norādījumus. Vedot bērnu pie ārsta, ņemiet līdzi bukletu.
- Pārliecinieties, ka ārsts vai farmaceits Jums paskaidro, kā samaisīt zāles un kā bērnam ievadīt pareizu devu.
- Pirms lietošanas pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jāsamaisa ar pievienoto šķīdinātāju. Suspensija bērnam jāiedod 30 minūšu laikā pēc tās sagatavošanas lietošanai.
- Noxafil sagatavošanai atļauts izmantot TIKAI komplektam pievienoto šķīdinātāju.
- Lai ievadītu pareizu devu, zāles drīkst sagatavot lietošanai un to devu drīkst lietot TIKAI ar iepakojumam pievienotajām šļircēm ar robotiem galiem.
- Noteikti ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts Jums pastāstīs, vai un kad Jūsu bērnam ir jāpārtrauc Noxafil lietošana.

### Cik daudz zāļu lietot

Ieteicamā deva bērniem vecumā no diviem līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 40 kg ir norādīta tabulā.

| Ķermeņa masa (kg) | Deva (tilpums) |
|-------------------|----------------|
| 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)  |

Pirmajā dienā ieteicamā deva jālieto divas reizes.

Pēc 1. dienas ieteicamā deva jālieto vienu reizi dienā.

Bērniem ar ķermeņa masu > 40 kg vēlams lietot Noxafil tabletes, ja viņi spēj tās norīt nesasmalcinātas.

Ārstēšanas ilgums var būt atkarīgs no infekcijas veida vai tā, cik ilgi imūnsistēmas darbība nav pietiekama, un ārstēšanas ilgumu ārsts var mainīt individuāli. Nemainiet devu un ārstēšanas veidu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, kas parakstījis zāles.

### Ja esat lietojis Noxafil vairāk, nekā noteikts

Ja Jums šķiet, ka Jūs vai Jūsu bērns, esat lietojuši pārāk lielu daudzumu Noxafil, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

### Ja esat aizmirsis lietot Noxafil

- Ja esat aizmirsis par zāļu lietošanu, lietojiet zāļu devu vai dodiet to bērnam, tiklīdz par to atceraties.
- Tomēr tad, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot zāles saskaņā ar ierasto shēmu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### Būtiskas blakusparādības

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no turpmāk nosauktajām būtiskajām blakusparādībām - Jums vai Jūsu bērnam var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:**

- slikta dūša vai vemšana, caureja;
- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaišas fēces, slikta dūša bez īpaša iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- alerģiska reakcija.

### Citas blakusparādības

Ja ir radušās jebkuras no turpmāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- sāls līmeņa pārmaiņas asinīs, ko var atklāt asinsanalīzēs — to pazīmes ir, piemēram, apjukuma vai vājuma sajūta;
- dīvainā sajūta uz ādas, piemēram, nejutība, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas rāpo, kņudināšana vai dedzināšana;

- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — atklāj asins analīzēs;
- zems magnija līmenis — atklāj asins analīzēs;
- augsts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai gremošanas traucējumi, meteorisms, mutes sausums, garšas sajūtas pārmaiņas;
- dedzināšana aiz krūškurvī (dedzinoša sajūta krūškurvī, kas paceļas līdz rīklei);
- mazs neitrofilo leukocītu (noteikta veida leukocītu) skaits (neitropēnija) — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju rašanās iespēja un to var atklāt asins analīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- anēmija — pie tās pazīmes pieder galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, ko atklāj ar asins analīzēm;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), ko atklāj asins analīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- mazs leukocītu skaits (leikopēnija), ko atklāj asins analīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju rašanās iespēja;
- liels eozinofilo leukocītu (noteikta veida leukocītu) skaits (eozinofilija) — var būt iekaisuma gadījumā;
- asinsvadu iekaisums;
- sirds ritma traucējumi;
- krampji (lēkmes);
- nerva bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tos atklāj elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirdsdarbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- zems asinsspiediens;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgādes ar skābekli (liesas infarkts) – var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — to pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — to atklāj asins analīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);
- palielināti limfmezgli (limfadenopātija);
- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu ;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai spranda sāpes, roku vai kāju sāpes;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska asiņošana no maksts);
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- pilnīga vai daļēja nespēja runāt;
- mutes pietūkums;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;

- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera uzpūšanās sajūta;
- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīruss, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- pneimonija – tās pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistīti traucējumi, piemēram, neparasta asinsrece vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā arī izplatīti pūslīšveida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- ģībonis;
- domāšanas vai runas traucējumi, saraustītas kustības, īpaši nespēja kontrolēt plaukstu kustības;
- insults — tā pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “aklais” plankums vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai miokarda infarkts, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — to pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija) — to pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpošanas laikā;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā — tās pazīmes ir, piemēram, asiņu atvemšana vai asinis izkārnījumos;
- zarnas nosprostojums (zarnas obstrukcija), īpaši līkumainajā zarnā. Šāda nosprostojuma dēļ zarnas saturs nespēj virzīties tālāk, un tā pazīmes ir, piemēram, pilnuma sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiskās urēmijas sindroms, kura gadījumā noārdās eritrocīti (notiek hemolīze), un tas var notikt ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb mazs visu asins šūnu (eritrocītu, leukocītu un trombocītu) skaits, ko atklāj asins analīzēs;
- liels purpurkrāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;
- redzes dubultošanās;
- sāpes krūts dziedzeros;
- virsnieru darbības traucējumi — tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi — to dēļ asinīs var būt zems dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmenis;
- dzirdes traucējumi;
- pseidoaldosteronisms, kas izraisa paaugstinātu asinsspiedienu un zemu kālija līmeni (atklāj asins analīzēs).

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- dažiem pacientiem pēc Noxafil lietošanas novērots arī apjukums;
- ādas apsārtums.

Ja ievērojat jebkuras no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Noxafil**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles vai šķīdinātāju kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

Informāciju par rīcību ar neizlietotajām zālēm skatīt lietošanas pamācības bukletā

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Noxafil satur**

Aktīvā viela ir posakonazols. Katrā vienreiz lietojamā paciņā ar zarnās šķīstošo pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai ir gandrīz balts vai dzeltens pulveris, kas satur 300 mg posakonazola.

Citas sastāvdaļas ir hipromelozes acetāta sukcināts.

Šķīdinātāja sastāvdaļas ir attīrīts ūdens, glicerīns (E422), metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, bezūdens citronskābe (E330), ksantāna sveķi (E415), nātrija citrāts (E331), saharīna nātrija sāls (E954), mikrokristāliskā celuloze un karmelozes nātrija sāls, karagināna kalcija sulfāta trinātrija fosfāts (E407), sorbīta šķīdums (E420), kālija sorbāts (E202), saldaiss ogu un citrusaugļu aromatizētājs (satur propilēnglikolu (E1520), ūdeni, dabiskās un mākslīgās aromātvienas), pretputu Af emulsija (satur polietilēnglikolu (E1521), oktametilkiklotetrasiloksānu, dekametilciklopentasiloksānu un poli(oksi-1,2-etāndi-il), .alfa.-(1-oksooktadecil)-.omega.-hidroksi).

### **Noxafil ārējais izskats un iepakojums**

Noxafil zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai ir pieejams iepakojumā, kas satur:

1. iepakojumu, kura komplektā ir 8 bērniem neatveramas, vienreiz lietojamās paciņas (PET/alumīnijs/LZBPE), divas 3 ml (zaļas) šļirciņas ar robotiem galiem, divas 10 ml (zilas) šļirciņas ar robotiem galiem, divi trauciņi samaisīšanai, viena 473 ml šķīdinātāja pudele (ABPE) ar polipropilēna (PP) vāciņu un plēves plombējumu un viens adapters šķīdinātāja pudelei;

2. iepakojumu, kurā ir kastīte ar sešām 3 ml (zaļām) un sešām 10 ml (zilām) šļircēm ar robotiem galiem.

Katrā vienreiz lietojamā paciņā ir 300 mg posakonazola, kas ir jāsuspendē 9 ml šķīdinātāja, lai iegūtu suspensiju ar kopējo tilpumu 10 ml un galīgo koncentrāciju aptuveni 30 mg/ml.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## Norādījumi par lietošanu

### Noxafil 300 mg zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *posaconazolum*

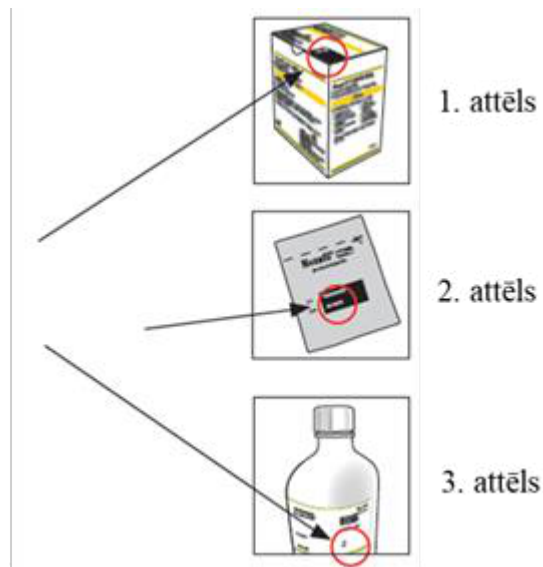
#### Norādījumi par lietošanu mazuļu un bērnu aprūpētājiem



- Noteikti izlasiet šos norādījumus par lietošanu un pārliecinieties, ka esat tos sapratis.
- Vedot bērnu pie ārsta, ņemiet šo bukletu sev līdzi.

#### Pirms sākat

- Pirms sākat, pārliecinieties, ka esat izlasījis visus šos norādījumus un tos sapratis. Tie var atšķirties no norādījumiem par iepriekš lietotajām zālēm.
- Ir svarīgi, lai visus mērījumus Jūs veiktu ļoti rūpīgi.
- Pirms dodat Noxafil devu, pārbaudiet visus trīs derīguma termiņus. Derīguma termiņš ir uzdrukāts uz kastītes (1. attēls), Noxafil paciņas (2. attēls) un šķīdinātāja pudeles etiķetes (3. attēls).
- Neatveriet Noxafil paciņu, ja vēl neesat gatavs samaisīt devu.



**Piezīme:** ja Jums ir radušies kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## Pirms sākat

- Noxafil deva ir atkarīga no bērna ķermeņa masas.  
Ārsts pateiks pareizo devu, kāda ir jālieto Jūsu bērnam.  
Noteikti veiciet iepļānatos ārsta apmeklējumus, lai, bērnam augot, Jūs saņemtu jaunu informāciju par nepieciešamo devu.
- Šajā bukletā ir sniegta informācija par to, kā:
  - sagatavot Noxafil lietošanai šķidrā formā,
  - ar perorālo šļirci nomērīt pareizu devu,
  - iedot Noxafil devu bērnam,
  - tīrīt piederumus.

**Piezīme!** Novietojiet bērnu drošā vietā. Lai sagatavotu Noxafil lietošanai, Jums būs vajadzīgas abas rokas. Pirms sagatavot Noxafil devu lietošanai, nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

**Piezīme pirms Noxafil pievienošanas!** Pārliecinieties, ka Jūs un Jūsu bērns esat gatavi zāļu lietošanai. Ja sagatavotā Noxafil deva netiks izlietota **30 minūšu** laikā, Jums tā būs jāizmet un viss jāsāk no jauna.

## Komplekta saturs

- Kartona kastīte



- Norādījumi par lietošanu (šis buklets)

- Lietošanas instrukcija



- 4 šļirces (redzamas zemāk)



2 zilas (10 ml) šļirces

- Divi trauciņi samaisīšanai



- 8 paciņas ar Noxafil pulveri



- Pudeles adapters



- Pudele ar šķīdinātāju lietošanai ar Noxafil

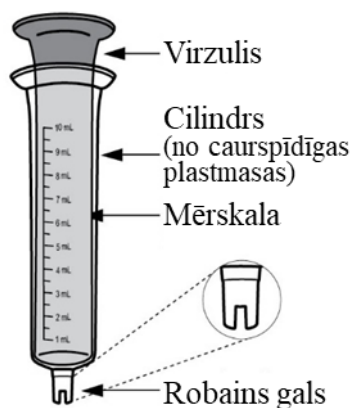


2 zaļas (3 ml) šļirces

Komplektā ir arī papildu trauciņš samaisīšanai un šļirces gadījumam, ja kāds no priekšmetiem ir pazudis vai sabojāts.

Nekādā gadījumā nelietojiet bojātus trauciņus vai šļirces.

## Iepazīstieties ar perorālajām šļircēm



- Pirms devas sagatavošanas lietošanai apskatiet šļirces daļas un izlasiet, kā to lietot.
  - Ja Jums ir kādi jautājumi par tilpuma mērīšanu ar šļirci, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
  - Pirms sākt devas mērīšanu, pārliecinieties, ka virzulis ir līdz galam iespiests cilindrā.
- 
- Uz mērskalas atrodiet skaitli, kas atbilst nepieciešamajam šķīdinātāja vai Noxafil daudzumam.
  - Noteikti ievērojiet šajā bukletā sniegtos norādījumus par gaisa burbulīšu izvadīšanu no šļirces. **Gaisa burbulīši var ietekmēt bērnam ievadīto zāļu daudzumu.**

### 1. solis. Sagatavojiet šķīdinātāju

**Piezīme!** Noxafil jāsatavo lietošanai, izmantojot šķīdinātāju.  
**Nekādā gadījumā** nesagatavojiet Noxafil devu ar pienu, sulu vai ūdeni.



Ja šķīdinātāju lietojat pirmo reizi:

- atveriet pudeli un noņemiet drošuma nodrošinājumu. Ja nepieciešams, izmantojiet šķēres;
- uz pudeles kakliņa novietojiet pudeles adapteru tā, lai šaurākā atvere būtu vērsta uz augšu;
- **pudeles adapteru līdz galam iespiediet uz leju pudeles kakliņā;**
- uzlikto pudeles adapteru atstājat pudeles kakliņā;
- uzlieciet atpakaļ pudeles vāciņu.

## 2. solis. Paņemiet visus piederumus un novietojiet tos uz tīras virsmas

**Piezīme!** Novietojiet bērnu drošā vietā. Lai sagatavotu Noxafil lietošanai, Jums būs vajadzīgas abas rokas. Pirms sagatavot Noxafil devu lietošanai, nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.



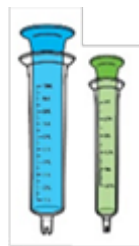
**1 trauciņš samaisīšanai**  
(izmantojot uz trauciņa esošo mēlīti, atveriet vāciņu)



**1 paciņa ar Noxafil pulveri**



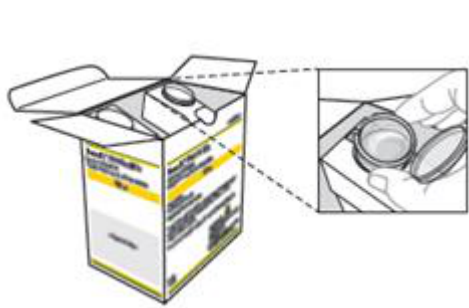
**Šķīdinātājs**



**1 zila šļirce un 1 zaļa šļirce**  
(abām ir jābūt sagatavotām, bet atkarībā no devas Jums būs jāizmanto tikai viena)



**Šķēres**  
(nav iekļautas komplektā; izmantojiet asas mājturības vai virtuves šķēres)



Noxafil kastītē ir samaisīšanas trauciņa turētājs, kas palīdz sašķiebt trauciņu devas mērīšanas laikā.

## 3. solis. Ieberiet Noxafil samaisīšanas trauciņā

**Piezīme pirms Noxafil pievienošanas!**

Pārliecinieties, ka Jūs un bērns esat gatavi zāļu lietošanai. Ja sagatavotā Noxafil deva netiks izlietota **30 minūšu** laikā, Jums tā būs jāizmet un viss jāsāk no jauna.



1. attēls

- Paņemiet **vienu Noxafil paciņu** un sakratiet pulveri paciņas apakšdaļā. (1. attēls)

- Atgrieziet paciņu pa punktoto līniju un visu pulveri ieberiet samaisīšanas trauciņā. Pārliecinieties, ka ir izbērts viss paciņas saturs. (2. attēls)



2. attēls

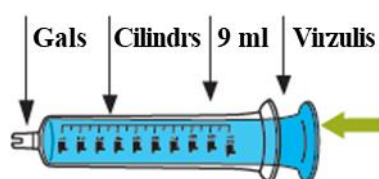
#### 4. solis. Saskalojiet šķīdinātāja pudeli



- Katru reizi, kad sagatavojat Noxafil devu lietošanai, kārtīgi saskalojiet šķīdinātāju.

#### 5. solis. Ievelciet zilajā šļircē 9 ml šķīdinātāja

- Līdz galam iespiediet **zilās** šļirces virzuli tās korpusā.

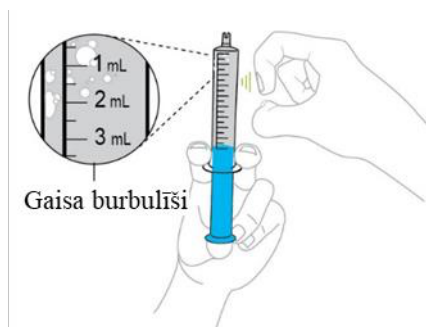


- Noņemiet šķīdinātāja pudeles vāciņu.
- Iespiediet šļirces roboto galu pudeles adapterā.
- Neatdalot šļirci no pudeles, apvērsiet pudeli ar tai pievienoto šļirci otrādi. Ar otro roku atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto šķīdinātāju.
- Pārtrauciet virzuļa kustību, tiklīdz ir sasniegta 9 ml atzīme.
- Apvērsiet pudeli otrādi un izvelciet šļirci, lai pārbaudītu nomērīto šķīdinātāja tilpumu.

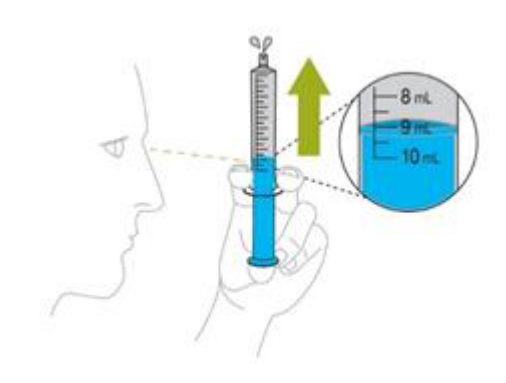


## 6. solis. Pārbaudiet, vai šļircē nav palikuši gaisa burbulīši

- Turiet šļirci ar roboto galu uz augšu. Piesitiet tai ar pirkstu, lai gaisa burbulīši paceltos uz augšu.
- Lēni spiediet virzuli, lai izvadītu gaisu no šļirces. (1. attēls)



1. attēls



2. attēls

- Vēlreiz pārbaudiet šļircē ievillktā šķīdinātāja tilpumu. Ja tas ir mazāks par 9 ml, vēlreiz ielieciet roboto galu šķīdinātāja pudelē un atvelciet virzuli, līdz šķīdinātāja līmenis ir sasniedzis 9 ml atzīmi. (2. attēls)

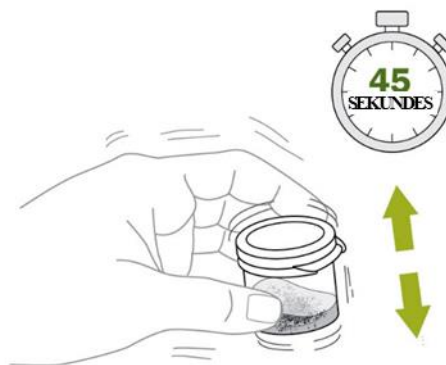
## 7. solis. 9 ml šķīdinātāja pievienojiet trauciņā esošajam Noxafil



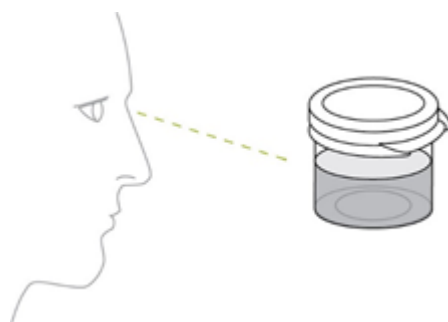
- Līdz galam iespiežot virzuli šļircē, pievienojiet 9 ml šķīdinātāja samaisīšanas trauciņā esošajam Noxafil pulverim.

## 8. solis. Samaisiet Noxafil

- Cieši aizvākojiet samaisīšanas truciņu.
- 45 sekundes spēcīgi kratiet samaisīšanas truciņu, lai samaisītu Noxafil. (1. attēls)



1. attēls.



2. attēls

- Pārliecinieties, ka pulveris ir samaisīts.  
Ja tas nav samaisīts, vēlreiz sakratiet samaisīšanas truciņu. Noxafil suspensijai ir jābūt duļķainai un bez kunkuļiem. (2. attēls)

## 9. solis. Pārbaudiet ārsta nozīmēto devu

- Jālieto ārsta nozīmētā deva mililitros (ml).

**Piezīme!** Pēc katra ārsta apmeklējuma deva var mainīties, tādēļ pārliecinieties, ka esat saņēmis jaunāko informāciju. Noteikti veiciet visus iepiņānotos ārsta apmeklējūmus, lai bērns vienmēr saņemtu pareizo devu.

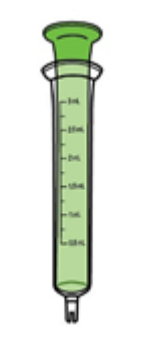
## 10. solis. Izvēlieties nepieciešamo šļirci

**Piezīme!** Drīkst izmantot **tikai** komplektam pievienotās šļircēs!

Izvēlieties bērna devai atbilstošo šļirci:

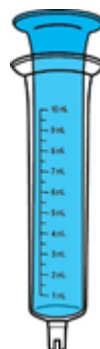
No 1 ml  
līdz 3 ml

**Zaļā**



No 3 ml  
līdz 10 ml

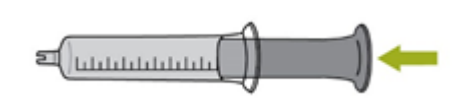
**Zilā**



- Tad uz šļirces atrodiēt mililitru (ml) atzīmi, kas atbilst Jūsu bērna devai.

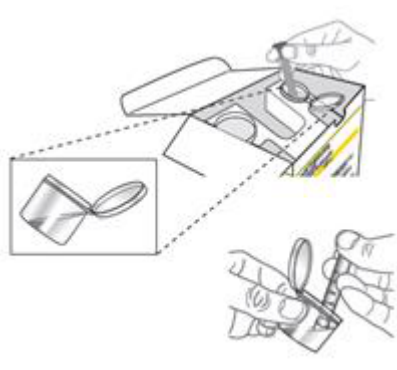
## 11. solis. Nomēriet nepieciešamo Noxafil daudzumu

- Līdz galam iespiediet virzuli dozēšanas šļircē. (1. attēls)
- Ar roku vai samaisīšanas trauciņa turētāja palīdzību piešķiebiēt trauciņu Noxafil kastē. (2. attēls)
- Ielieciet dozēšanas šļirci roboto galu Noxafil suspensiju saturošā trauciņa zemākajā daļā un atvelciet virzuli. (3. attēls)
- Pārtrauciet virzuļa atvilkšanu pie atzīmes, kas atbilst nozīmētajai devai.



1. attēls

2. attēls

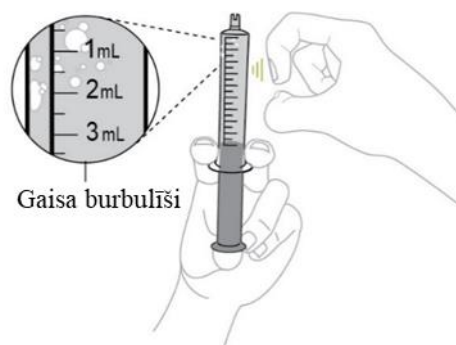


3. attēls

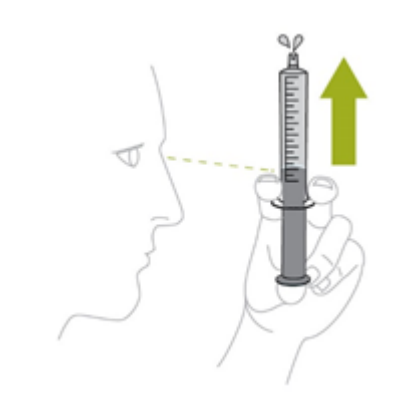
**Piezīme!** Jūs neizlietosiet visu Noxafil. Neliels tā daudzums paliks samaisīšanas trauciņā.

## 12. solis. Pārbaudiet, vai šļircē nav palikuši gaisa burbulīši

- Turiet šļirci ar roboto galu uz augšu. Piesitiet tai ar pirkstu, lai gaisa burbulīši paceltos uz augšu.
- Lēni spiediet virzuli, lai izvadītu gaisu no šļirci. (1. attēls)



1. attēls



2. attēls

- Vēlreiz pārbaudiet šļircē ievillktā Noxafil tilpumu. Ja tas ir mazāks par nozīmēto devu, vēlreiz ielieciet roboto galu samaisīšanas trauciņā ar Noxafil un atvelciet virzuli, līdz suspensijas līmenis ir sasniedzis devai atbilstošo atzīmi. (2. attēls)

### 13. solis. Dodiet Noxafil devu bērnam

- Uzmanīgi ielieciet šļirces galu bērna mutē tā, lai robotais gals pieskartos vaiga iekšējai virsmai.
- Lēni spiediet virzuli, lai ievadītu Noxafil devu. Ir svarīgi, lai bērns saņemtu visu devu (neliels daudzums suspensijas var palikt šļirces robotajā galā).



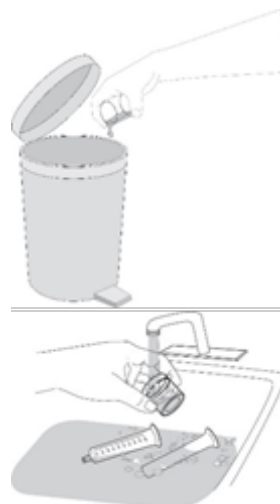
#### **Piezīme!**

- Ja bērns atvemj vai izspļauj visu devu 15 minūšu laikā pēc Noxafil lietošanas, devu drīkst vienreiz lietot atkārtoti. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja tā ir noticis.
- Izmantojiet tikai komplektam pievienoto šķīdinātāju. Nekādā gadījumā nesamaisiet Noxafil ar pienu, sulu vai ūdeni!

### 14. solis. Trauciņa un šļircu tīrīšana

**Piezīme!** Šļircēs un samaisīšanas trauciņi ir paredzēti atkārtotai lietošanai. Neizmetiet iepakojumam pievienotās šļircēs un samaisīšanas trauciņus, kamēr nav izlietotas visas Noxafil paciņas. Ja šļirci nav iespējams izmazgāt un lietot atkārtoti, 2. iepakojumā ir pieejamas papildu šļircēs.

- Samaisīšanas trauciņā atlikušo Noxafil suspensiju izlejiet sadzīves atkritumu tvertnē.  
**Nekādā gadījumā neizlejiet to izlietnē!**
- No visām lietotajām šļircēm izvelciet virzuļus.
- Ar rokām nomazgājiet šļircēs, virzuļus un samaisīšanas trauciņu siltā ūdenī ar trauku mazgāšanas šķīdumu. Nemazgājiet piederumus trauku mazgāšanas iekārtā!
- Izskalojiet ar ūdeni un nožāvējiet gaisā.
- Novietojiet visu tīrā, sausā vietā.



### 15. solis. Pēc tam, kad ir izlietotas visas Noxafil paciņas

- Pēc tam, kad esat izlietojis pēdējo kastītē esošo Noxafil paciņu, pudelē vēl būs atlicis noteikts šķīdinātāja daudzums. Izmetiet atlikušo šķīdinātāju un visus komplektā esošos piederumus.