

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 40 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie.

Tento liek obsahuje 10 mg benzoátu sodného (E211) v 5 ml suspenzie.

Tento liek obsahuje až do 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenzie.

Tento liek obsahuje až do 24,75 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela suspenzia

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Noxafil perorálna suspenzia je indikovaná na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časť 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- orofaryngeálna kandidóza: ako liečba prvej línie u pacientov so závažným ochorením alebo u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa očakáva slabá odpoveď na lokálnu liečbu.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Noxafil perorálna suspenzia je tiež indikovaná na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich pacientov:

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu pre reakciu transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie na primárnu liečbu invazívnej aspergilózy, pozri súhrn charakteristických vlastností koncentrátu na infúzny roztok a gastrorezistentných tabliet Noxafil.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Nezameniteľnosť medzi perorálnou suspenziou Noxafil a tabletami Noxafil alebo gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu Noxafil

Noxafil perorálna suspenzia je indikovaná iba dospelým populácii (vo veku ≥ 18 rokov). Pre pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov je dostupná iná lieková forma (Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu).

Vzhľadom na rozdiely vo frekvencii dávkovania, užívaní s jedlom a dosiahnutej plazmatickej koncentrácii liečiva sa perorálna suspenzia nemá zamieňať ani s tabletou ani s gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu. Riadte sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

Dávkovanie

Noxafil je tiež dostupný vo forme 100 mg gastrorezistentných tabliet, 300 mg koncentrátu na infúzny roztok a 300 mg gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Noxafil tablety poskytujú vo všeobecnosti vyššie plazmatické expozície liečivu ako Noxafil perorálna suspenzia po jedle aj v stave nalačno. Tablety sú preto uprednostňovanou liekovou formou pred perorálnou suspenziou na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka u dospelých podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby (pozri časť 5.2)
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	200 mg (5 ml) štyrikrát denne. Pacienti, ktorí znášajú jedlo alebo výživový doplnok, môžu prípadne užívať 400 mg (10 ml) dvakrát denne počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Orofaryngeálna kandidóza	Nárazová dávka 200 mg (5 ml) jedenkrát denne v prvý deň, potom 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denne počas 13 dní. Každá dávka Noxafilu sa má podávať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku u pacientov, ktorí neznášajú jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	200 mg (5 ml) trikrát denne. Každá dávka Noxafilu sa má podávať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku u pacientov, ktorí neznášajú jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou Noxafilom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm^3 .

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek sa neočakáva ovplyvnenie farmakokinetiky posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pre pediatrickú populáciu sú dostupné dve iné perorálne liekové formy, Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu a Noxafil tablety.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa musí pred použitím dobre pretrepať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reduktázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie počas iniciačnej a dávkovo titračnej fázy liečby venetoklaxom u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní posakonazolu pacientom s precitlivosťou na iné azoly sa musí postupovať opatrne.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli všeobecne po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto výsledky vyšetrení normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obmedzených klinických skúseností a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie funkcie pečene

Na začiatku liečby a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnocovať výsledky vyšetrenia funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa počas liečby posakonazolom objavia abnormálne hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubín). Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posakonazol sa má podávať opatrne pacientom s proarytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu;
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhávaním srdca;
- sínusová bradykardia;
- existujúce symptomatické arytmie;
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby upraviť pred a počas liečby posakonazolom.

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, sa má používať len za osobitných okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zvážiť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A, vrátane posakonazolu, so substrátom CYP3A4 venetoklaxom môže zvýšiť toxicitu venetoklaxu, vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné usmernenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností (SPC) venetoklaxu.

Rifamycínové antibiotiká (rifampicín, rifabutín), flukloxacilín, niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón), efavirenz a cimetidín

V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému použitiu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu

U pacientov so závažnou gastrointestinálnou dysfunkciou (ako je silná hnačka) sú obmedzené farmakokinetické údaje. Pacientov, ktorí majú silnú hnačku alebo vracanie, je potrebné starostlivo sledovať kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií.

Fotosenzitívna reakcia

Posakonazol môže vyvolať zvýšené riziko fotosenzitívnej reakcie. Pacientov treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu bez primeranej ochrany, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF).

Glukóza

Tento liek obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Benzoát sodný

Tento liek obsahuje 10 mg benzoátu sodného (E211) v 5 ml suspenzie.

Benzylalkohol

Tento liek obsahuje až do 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenzie. Benzylalkohol môže spôsobiť anafylaktoidné reakcie.

Propylénglykol

Tento liek obsahuje až do 24,75 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a indukory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Flukloxacilín

Flukloxacilín (induktor CYP450) môže znížiť plazmatické koncentrácie posakonazolu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a flukloxacilínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií. Podávanie opakovaných dávok fosamprenaviru (700 mg dvakrát

denne počas 10 dní) znížilo $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (prvý deň 200 mg jedenkrát denne, druhý deň 200 mg dvakrát denne, potom 400 mg dvakrát denne počas 8 dní) o 21 % a AUC o 23 %. Nie je známy účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa fosamprenavir podáva s ritonavirom.

Fenytóin

Fenytóin (200 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytóinu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Antagonisty H_2 -receptorov a inhibitory protónovej pumpy

Keď sa posakonazol podával s cimetidínom (400 mg dvakrát denne), plazmatické koncentrácie posakonazolu ($C_{\max}$ a AUC) boli znížené o 39 % v dôsledku zníženej absorpcie, čo je pravdepodobne následok poklesu tvorby žalúdočnej kyseliny. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu a antagonistov H_2 -receptorov.

Podobne, pri podaní 400 mg posakonazolu s esomeprazolom (40 mg denne) sa znížila priemerná $C_{\max}$ o 46 % a AUC o 32 %, v porovnaní s podaním 400 mg samotného posakonazolu. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu s inhibítormi protónovej pumpy.

Jedlo

Absorpcia posakonazolu sa s jedlom významne zvyšuje (pozri časti 4.2 a 5.2).

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozícií substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať opatrne a dávku substrátu CYP3A4 bude možno treba znížiť. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4 podávanými perorálne, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie môžu byť spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie a podľa potreby upraviť dávku. Niektoré interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých sa pozorovala vyššia expozícia posakonazolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala rovnaká dávka. Účinok posakonazolu na substráty CYP3A4 by u pacientov mohol byť trochu nižší, ako účinok pozorovaný u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa očakáva, že medzi jednotlivými pacientmi sa bude líšiť v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Účinok súbežného podávania posakonazolu na plazmatické hladiny substrátov CYP3A4 sa tiež môže líšiť u jednotlivého pacienta, pokiaľ sa posakonazol nepodáva prísne štandardizovaným spôsobom s jedlom za predpokladu výrazného účinku jedla na expozíciu posakonazolu (pozri časť 5.2).

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4)

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a k zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námel'ové alkaloidy

Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námel'ových alkaloidov (ergotamín a dihydroergotamín), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námel'ových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvastatín)

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reduktázy ukončiť, pretože zvýšené hladiny sa spájali s rabdomyolózou (pozri časť 4.3).

Alkaloidy z rodu Vinca

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxite a ďalším závažným nežiaducim reakciám. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, preto vyhradíte pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby.

Rifabutin

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj vyššie uvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napr. uveitída).

Sirolimus

Podávanie opakovaných dávok posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým osobám zvýšilo $C_{\max}$ sirolimu (jednorazová dávka 2 mg) priemerne 6,7-násobne a AUC 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude variabilný v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť vždy, keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom značne znížiť a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávky sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentráciou a AUC sirolimu. V dôsledku toho môžu minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné docieľiť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a má sa venovať zvýšená pozornosť klinickým prejavom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili klinicky významné interakcie, ktoré viedli k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má znížiť (napr. na asi jednu tretinu súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku takrolimu upraviť podľa potreby.

Inhibitory HIV proteázy

Keďže inhibitory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovírusových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo

forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonavirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonavirom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšil posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo podávanie opakovanej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili $C_{\max}$ perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predĺžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3 – 4 hodín na 8 – 10 hodín.

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávky, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín)

Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciového kanála.

Digoxín

Podávanie iných azolov sa spájalo so zvýšením hladín digoxínu. Posakonazol preto môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu, a je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili koncentrácie glukózy. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Vzhľadom na to, že ATRA je metabolizovaná hepatálnymi enzýmami CYP450, predovšetkým CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu a spôsobiť zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas dní nasledujúcich po liečbe je potrebné sledovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa majú zvážiť vhodné úpravy dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s podávaním 400 mg samotného venetoklaxu, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxom 50 mg a 100 mg počas 7 dní u 12 pacientov zvýšilo $C_{\max}$ venetoklaxu 1,6-násobne a 1,9-násobne a AUC venetoklaxu 1,9-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pozri SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí nie je známe.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Posakonazol sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do materského mlieka u ľudí sa neskúmalo. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (1,7-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u zdravých dobrovoľníkov) ani samic potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,2-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri používaní posakonazolu hlásili niektoré nežiaduce reakcie (napr. závrat, somnolencia atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidiel/obsluhu strojov, je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie hlásené v klinických štúdiách a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh*

Poruchy krvi a lymfatického systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	neutropénia trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopénia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti

Poruchy endokrinného systému Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Časté: Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy Menej časté: Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka Menej časté: Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu Zriedkavé:	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté: Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiopulmonálne zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev Časté: Menej časté: Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hlbkových žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté: Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Menej časté: Zriedkavé:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žľazových ciest Časté: Menej časté: Zriedkavé:	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT) hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté: Menej časté:	vyrážka, pruritus ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie

Zriedkavé: Neznáme:	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka fotosenzitívna reakcia [§]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest Menej časté:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Zriedkavé:	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov Menej časté:	porucha menštruácie
Zriedkavé:	bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté:	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté:	edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice
Zriedkavé:	edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, koncentrácii na infúzny roztok a gastrorezistentnom prášku a vehikule na perorálnu suspenziu.

[§] Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili u pacientov dostávajúcich nižšie dávky. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. V prípade predávkovania posakonazolom nie je k dispozícii žiadna špeciálna liečba. Môže sa zväžiť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

K dispozícii sú nasledujúce *in vitro* údaje, ich klinický význam však nie je známy. V sledovacej štúdii s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pre druhy *Mucorales* (n = 81); 2 mg/l pre *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65); 0,5 mg/l pre *Exophiala dermatitidis* (n = 15) a 1 mg/l pre *Purpureocillium lilacinum* (n = 21).

Rezistencia

Identifikovali sa klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre posakonazol a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

Používanie kombinovanej antimykotickej liečby by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozorovala sa korelácia medzi celkovou expozíciou lieku v pomere s MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. U osôb s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* bol kritický pomer ~ 200. Je zvlášť dôležité pokúsiť sa zabezpečiť, aby sa u pacientov infikovaných druhmi *Aspergillus* dosiahli maximálne plazmatické hladiny (odporúčané dávkovacie režimy a vplyvy potravy na absorpciu, pozri časti 4.2 a 5.2).

Klinická skúsenosť

Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnej štúdii záchranej liečby (štúdia 0041) sa hodnotila perorálna suspenzia posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B (vrátane lipozomálnych formulácií) alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášali. Klinické výsledky sa porovnávali s výsledkami z externej kontrolnej skupiny, získanými retrospektívnou revíziou zdravotných záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou liečbou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach, ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy sa považovala za refraktérne voči predchádzajúcej liečbe ako v skupine s posakonazolom (88 %), tak aj v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako je uvedené v tabuľke 3, úspešná odpoveď (úplná alebo čiastočná) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozerat' obozretné.

Tabuľka 3. Celková účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> ¹		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Druhy *Fusarium*

11 z 24 pacientov s dokázanou alebo predpokladanou fuzariózou sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 124 dní a až do 212 dní. Zo skupiny osemnástich pacientov, ktorí neznášali liečbu amfotericínom B alebo itrakonazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, sa sedem pacientov klasifikovalo ako pacienti odpovedajúci na liečbu.

Chromoblastomykóza/mycetóm

9 z 11 pacientov sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 268 dní a až do 377 dní. Piaty z týchto pacientov mali chromoblastomykózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

11 zo 16 pacientov sa úspešne liečilo (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov a príznakov prítomných na začiatku liečby) posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní a až do 460 dní.

Liečba orofaryngeálnej kandidózy (Oropharyngeal Candidiasis, OPC) citlivej na azoly

U pacientov infikovaných HIV a s orofaryngeálnou kandidózou citlivou na azoly sa vykonala randomizovaná, kontrolovaná štúdia so zaslepeným hodnotením (u väčšiny pacientov v štúdiu sa na začiatku liečby izolovala *C. albicans*). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera klinickej úspešnosti (definovaná ako vyliečenie alebo zlepšenie) po 14 dňoch liečby. Pacienti sa liečili posakonazolom alebo flukonazolom vo forme perorálnej suspenzie (posakonazol aj flukonazol sa podávali nasledovne: 100 mg dvakrát denne 1 deň a potom 100 mg jedenkrát denne počas 13 dní).

Miera klinickej odpovede v štúdiu uvedenej vyššie je prezentovaná nižšie v tabuľke 4.

V miere klinickej úspešnosti sa posakonazol v porovnaní s flukonazolom preukázal ako nie menej účinný, a to ako v 14. deň liečby, tak aj 4 týždne po ukončení liečby.

Tabuľka 4. Miera klinickej úspešnosti pri orofaryngeálnej kandidóze

Ukazovateľ	Posakonazol	Flukonazol
Miera klinickej úspešnosti v 14. deň	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Miera klinickej úspešnosti 4 týždne po ukončení liečby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Miera klinickej úspešnosti sa definovala ako podiel počtu prípadov vyhodnotených ako klinicky odpovedajúci (vyliečenie alebo zlepšenie) a celkového počtu prípadov zaradených do analýzy.

¹ Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií (IFI) (štúdie 316 a 1 899)

U pacientov s vysokým rizikom vývoja invazívnych mykotických infekcií sa vykonali dve randomizované, kontrolované štúdie profylaxie.

Štúdia 316 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) v porovnaní s flukonazolom vo forme kapsúl (400 mg jedenkrát denne) u príjemcov alogénneho transplantátu hematopoetických kmeňových buniek s reakciou transplantátu proti príjemcovi (graft-versus-host disease, GVHD). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI v 16. týždni po randomizácii stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zaradených pacientov mala na začiatku štúdie akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú extenzívnu GVHD (195/600, [32,5 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1 899 bola randomizovaná štúdia so zaslepeným hodnotením posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) oproti flukonazolu vo forme suspenzie (400 mg jedenkrát denne) alebo itraconazolu vo forme perorálneho roztoku (200 mg dvakrát denne) u neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastických syndrómov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 100 dní po randomizácii. Najčastejším základným ochorením bola novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia (435/602, [72 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itraconazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola najčastejšou prielomovou infekciou aspergilóza. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 5 a 6. Prielomové infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Tabuľka 5. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a	Hodnota p
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1 899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixné obdobie^c			
1 899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = posakonazol.

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdií 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 6. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou aspergilózou		
Obdobie počas liečby^b		
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixné obdobie^c		
1 899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdiu 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdiu 1 899 sa pozoroval významný pokles úmrtnosti zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p = 0,048$]. Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť prežitia do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežitia sa preukázalo, keď sa do analýzy zahrnuli všetky príčiny smrti ($p = 0,0354$) ako aj úmrtia súvisiace s IFI ($p = 0,0209$).

V štúdiu 316 bola celková úmrtnosť podobná (POS 25 %; FLU 28 %); podiel úmrtí súvisiacich s IFI bol však významne nižší v skupine s POS (4/301) v porovnaní so skupinou s FLU (12/299; $p = 0,0413$).

Pediatrická populácia

Pre pediatrických pacientov nie je možné odporučiť žiadnu dávku posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov však bola stanovená bezpečnosť a účinnosť iných liekových foriem s obsahom posakonazolu (Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; Noxafil koncentrát na infúzny roztok). Pre ďalšie informácie si pozrite ich súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG zozbierané počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Posakonazol sa absorbuje s mediánom t_{max} 3 hodiny (najedení pacienti). Farmakokinetika posakonazolu je po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky až do 800 mg lineárna, ak sa užíva súčasne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Nepozorovali sa žiadne ďalšie zvýšenia expozície, keď sa pacientom a zdravým dobrovoľníkom podávali dávky vyššie ako 800 mg denne. V stave nalačno sa AUC zvýšilo menej než úmerne dávke vyššej ako 200 mg. Preukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach nalačno zvýšilo rozdelenie celkovej dennej dávky (800 mg) do štyroch 200 mg dávok denne, v porovnaní so 400 mg dvakrát denne, expozíciu posakonazolu 2,6-násobne.

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu u zdravých dobrovoľníkov

Absorpcia posakonazolu bola významne zvýšená, keď sa 400 mg posakonazolu (jedenkrát denne) podávalo počas konzumácie jedla s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) alebo bezprostredne po nej, v porovnaní s podávaním pred jedlom, pričom $C_{\max}$ sa zvýšila približne o 330 % a AUC o 360 %. AUC posakonazolu je: 4-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) a približne 2,6-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom bez tuku alebo s výživovým doplnkom (14 gramov tuku) v porovnaní s podaním nalačno (pozri časti 4.2 a 4.5).

Distribúcia

Posakonazol sa pomaly absorbuje a pomaly eliminuje s veľkým zdanlivým distribučným objemom (1 774 litrov) a vo vysokej miere sa viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibitory enzýmov CYP450 ovplyvňovali jeho koncentrácie. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky.

Eliminácia

Posakonazol sa eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 35 hodín (rozsah 20 až 66 hodín). Po podaní ^{14}C -posakonazolu sa rádioaktívne značená dávka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Rovnovážny stav sa dosahuje po 7 až 10 dňoch podávania viacnásobných dávok.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Deti (< 18 rokov)

Po podaní 800 mg posakonazolu denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych mykotických infekcií boli priemerné minimálne plazmatické koncentrácie u 12 pacientov vo veku 8 – 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18 – 64 rokov (817 ng/ml). Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, C_{av}) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospievajúcich (vo veku 13 – 17 rokov) porovnateľná s C_{av} dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov). V štúdiu so 136 neutropenickými pediatrickými pacientmi vo veku 11 mesiacov – 17 rokov liečenými posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 18 mg/kg/deň rozdelených do troch dávok denne, dosiahlo približne 50 % vopred špecifikovaný cieľ (C_{av} v rozmedzí 500 ng/ml – 2 500 ng/ml v 7. deň). Vo všeobecnosti mali expozície tendenciu byť vyššie u starších pacientov (7 až < 18 rokov) ako u mladších pacientov (2 až < 7 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika posakonazolu je porovnateľná u mužov a žien.

Staršie osoby

U starších osôb (24 osôb vo veku ≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími osobami (24 osôb vo veku 18 – 45 rokov) pozoroval nárast $C_{\max}$ (26 %) a AUC (29 %). V štúdiách klinickej účinnosti bol však bezpečnostný profil posakonazolu podobný u mladých aj starších pacientov.

Rasa

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

Hmotnosť

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C_{av} znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C_{av} zvýšená o 19 %.

Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt prielomových mykotických infekcií.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [CV > 96 % (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [CV < 40 %]. Keďže sa však posakonazol významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene (skupiny po šiestich pacientoch) bola priemerná AUC 1,3- až 1,6-násobne väčšia v porovnaní s AUC u zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. Koncentrácie neviazaného liečiva sa nestanovili a nemožno vylúčiť, že dochádza k väčšiemu nárastu expozície neviazanému posakonazolu než pozorovaný 60% nárast celkovej AUC. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa v príslušných skupinách predlžil z približne 27 hodín až na ~ 43 hodín. U pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, potrebná je však opatrnosť z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní posakonazolu sa pozorovali účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Tlmivé účinky na nadobličky sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiacov dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdii u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 80
simetikón
benzoát sodný (E211)
dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
glycerol
xantánová guma
roztok glukózy
oxid titaničitý (E171)
umelá čerešňová aróma obsahujúca benzylalkohol a propylénglykol (E1520)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený obal: 2 roky

Po prvom otvorení obalu: 4 týždne

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

105 ml perorálnej suspenzie vo fľaši (jantárové sklo typ IV) uzatvorenej plastovým detským bezpečnostným uzáverom (polypropylén) a s odmernou lyžičkou (polystyrén) s 2 ryskami: 2,5 ml a 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta (tableta)

Žltá obalená tableta v tvare kapsuly s dĺžkou 17,5 mm s vyrazeným „100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Noxafil gastrorezistentné tablety sú indikované na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza.

Noxafil gastrorezistentné tablety sú indikované na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Noxafil gastrorezistentné tablety sú tiež indikované na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu pre reakciu transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie pri orofaryngeálnej kandidóze, pozri súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie Noxafil.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Nezameniteľnosť medzi tabletami Noxafil a perorálnou suspenziou Noxafil

Vzhľadom na rozdiely medzi týmito dvoma liekovými formami vo frekvencii dávkovania, užívaní s jedlom a dosiahnutej plazmatickej koncentrácii liečiva sa tableta nemá zamieňať s perorálnou suspenziou. Riad'te sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

Dávkovanie

Noxafil je tiež dostupný vo forme perorálnej suspenzie s koncentráciou 40 mg/ml, 300 mg koncentrátu na infúzny roztok a 300 mg gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Noxafil tablety poskytujú vo všeobecnosti vyššie plazmatické expozície liečivu ako Noxafil perorálna suspenzia po jedle aj v stave nalačno. Tablety sú preto uprednostňovanou liekovou formou na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a u dospelých je uvedená v tabuľke 1.

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu je odporúčaný na perorálne použitie u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo menej. Pre ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si pozrite SPC gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a u dospelých podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby (pozri časť 5.2)
Liečba invazívnej aspergilózy (iba pre dospelých)	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) jedenkrát denne. Každá dávka tabliet sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Odporúčané celkové trvanie liečby je 6 – 12 týždňov. V prípade klinickej indikácie je vhodný prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním.
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou Noxafilom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek sa neočakáva ovplyvnenie farmakokinetiky posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Noxafil gastrorezistentné tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou a nemajú sa drviť, žuvať ani rozlamovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimoziidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reduktázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie počas iniciačnej a dávkovo titračnej fázy liečby venetoklaxom u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní posakonazolu pacientom s precitlivenosťou na iné azoly sa musí postupovať opatrne.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli všeobecne po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto výsledky vyšetrení normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obmedzených klinických skúseností a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie funkcie pečene

Na začiatku liečby a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnocovať výsledky vyšetrenia funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa počas liečby posakonazolom objavia abnormálne hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubín). Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posakonazol sa má podávať opatrne pacientom s proarytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu;
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhávaním srdca;
- sínusová bradykardia;
- existujúce symptomatické arytmie;
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby upraviť pred a počas liečby posakonazolom.

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, sa má používať len za osobitných okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zvážiť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A, vrátane posakonazolu, so substrátom CYP3A4 venetoklaxom môže zvýšiť toxicitu venetoklaxu, vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné usmernenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností (SPC) venetoklaxu.

Rifamycínové antibiotiká (rifampicín, rifabutín), flukloxacilín, niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón) a efavirenz

V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému použitiu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu. U niektorých pacientov sa môžu plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet v priebehu času zvýšiť (pozri časť 5.2).

Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu

U pacientov so závažnou gastrointestinálnou dysfunkciou (ako je silná hnačka) sú obmedzené farmakokinetické údaje. Pacientov, ktorí majú silnú hnačku alebo vracanie, je potrebné starostlivo sledovať kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií.

Fotosenzitívna reakcia

Posakonazol môže vyvolať zvýšené riziko fotosenzitívnej reakcie. Pacientov treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu bez primeranej ochrany, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a indukory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Flukloxacilín

Flukloxacilín (induktor CYP450) môže znížiť plazmatické koncentrácie posakonazolu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a flukloxacilínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií. Podávanie opakovaných dávok fosamprenaviru (700 mg dvakrát denne počas 10 dní) znížilo $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (prvý deň 200 mg jedenkrát denne, druhý deň 200 mg dvakrát denne, potom 400 mg dvakrát denne počas 8 dní) o 21 % a AUC o 23 %. Nie je známy účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa fosamprenavir podáva s ritonavírom.

Fenytoín

Fenytoín (200 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Antagonisty H_2 -receptorov a inhibítory protónovej pumpy

Pri súbežnom užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H_2 -receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky. Pri súbežnom

užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H₂-receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozícií substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať opatrne a dávku substrátu CYP3A4 bude možno treba znížiť. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4 podávanými perorálne, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie môžu byť spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie a podľa potreby upraviť dávku. Niektoré interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých sa pozorovala vyššia expozícia posakonazolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala rovnaká dávka. Účinok posakonazolu na substráty CYP3A4 by u pacientov mohol byť trochu nižší, ako účinok pozorovaný u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa očakáva, že medzi jednotlivými pacientmi sa bude líšiť v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Účinok súbežného podávania posakonazolu na plazmatické hladiny substrátov CYP3A4 sa tiež môže líšiť u jednotlivého pacienta.

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4)

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a k zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námel'ové alkaloidy

Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námel'ových alkaloidov (ergotamín a dihydroergotamín), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námel'ových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvastatín)

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reductázy ukončiť, pretože zvýšené hladiny sa spájajú s rabdomyolózou (pozri časť 4.3).

Alkaloidy z rodu Vinca

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxite a ďalším závažným nežiaducim reakciám. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, preto vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby.

Rifabutín

Posakonazol zvýšil C_{max} rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj vyššie uvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napr. uveitída).

Sirolimus

Podávanie opakovaných dávok posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým osobám zvýšilo C_{max} sirolimu (jednorazová dávka 2 mg) priemerne 6,7-násobne a AUC 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude variabilný v dôsledku variabilnej expozície

posakonazolu u pacientov. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť vždy, keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom značne znížiť a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávky sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentráciou a AUC sirolimu. V dôsledku toho môžu minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné docieľiť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a má sa venovať zvýšená pozornosť klinickým prejavom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili klinicky významné interakcie, ktoré viedli k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má znížiť (napr. na asi jednu tretinu súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku takrolimu upraviť podľa potreby.

Inhibitory HIV proteázy

Keďže inhibitory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovirusových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonaviirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonaviirom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirusovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšil posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo podávanie opakovanej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili $C_{\max}$ perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predlžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3 – 4 hodín na 8 – 10 hodín.

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávky, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín)

Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciového kanála.

Digoxín

Podávanie iných azolov sa spájalo so zvýšením hladín digoxínu. Posakonazol preto môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu, a je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili koncentrácie glukózy. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Vzhľadom na to, že ATRA je metabolizovaná hepatálnymi enzýmami CYP450, predovšetkým CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu a spôsobiť zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas dní nasledujúcich po liečbe je potrebné sledovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa majú zvážiť vhodné úpravy dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s podávaním 400 mg samotného venetoklaxu, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxom 50 mg a 100 mg počas 7 dní u 12 pacientov zvýšilo C_{max} venetoklaxu 1,6-násobne a 1,9-násobne a AUC venetoklaxu 1,9-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pozri SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí nie je známe.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Posakonazol sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do materského mlieka u ľudí sa neskúmalo. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (3,4-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,6-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri používaní posakonazolu hlásili niektoré nežiaduce reakcie (napr. závrat, somnolencia atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidiel/obsluhu strojov, je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti sa získali najmä v štúdiách s perorálnou suspenziou.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Posakonazol vo forme tabliet

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 104 zdravých dobrovoľníkov a 230 pacientov zaradených do klinickej štúdie antimykotickej profylaxie.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet sa hodnotila u 288 pacientov zaradených do klinickej štúdie aspergilózy, z ktorých 161 pacientov dostávalo koncentrát na infúzny roztok a 127 pacientov dostávalo tabletovú liekovú formu.

Lieková forma tablety sa skúmala iba u pacientov s AML a MDS a u tých pacientov po HSCT, ktorí mali alebo boli vysoko rizikoví z hľadiska GVHD. Maximálne trvanie expozície liekovej formy tablety bolo kratšie ako pri perorálnej suspenzii. Plazmatická expozícia, ktorá sa navodila liekovou formou tablety, bola vyššia ako plazmatická expozícia pozorovaná pri perorálnej suspenzii.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 230 pacientov zaradených v pivotalnej klinickej štúdií. Pacienti sa zaradili do nekomparatívnej štúdie farmakokinetiky a bezpečnosti posakonazolu vo forme tabliet pri ich podávaní ako antimykotickej profylaxie. Pacienti mali oslabený imunitný systém so základnými ochoreniami zahŕňajúcimi hematologické malignity, neutropéniu po chemoterapii, GVHD a stav po HSCT. Liečba posakonazolom sa podávala počas mediánu trvania 28 dní. Dvadsať pacientov dostávalo 200 mg dennú dávku a 210 pacientov dostávalo 300 mg dennú dávku (po dávkovaní dvakrát denne v 1. deň v každej skupine).

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet a koncentrátu na infúzny roztok sa hodnotila tiež v kontrolovanej štúdií liečby invazívnej aspergilózy. Maximálne trvanie liečby invazívnej aspergilózy bolo podobné trvaniu skúmanému pri záchrannnej liečbe perorálnou suspenziou a bolo dlhšie ako trvanie liečby tabletami alebo koncentrátom na infúzny roztok v rámci profylaxie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie hlásené v klinických štúdiách a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh*

Poruchy krvi a lymfatického systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	neutropénia trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopénická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Časté: Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy Menej časté: Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka Menej časté: Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu Zriedkavé:	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté: Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorepiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev Časté: Menej časté: Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté: Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Menej časté:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst

Zriedkavé:	gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT)
Menej časté:	hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene
Zriedkavé:	zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	vyrážka, pruritus
Menej časté:	ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie
Zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Neznáme:	fotosenzitívna reakcia [§]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Zriedkavé:	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	porucha menštruácie
Zriedkavé:	bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté:	edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice
Zriedkavé:	edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, koncentrácii na infúzny roztok a gastrorezistentnom prášku a vehikule na perorálnu suspenziu.

[§] Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním posakonazolom vo forme tabliet.

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili u pacientov dostávajúcich nižšie dávky. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta,

ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. V prípade predávkovania posakonazolom nie je k dispozícii žiadna špeciálna liečba. Môže sa zväziť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

K dispozícii sú nasledujúce *in vitro* údaje, ich klinický význam však nie je známy. V sledovacej štúdii s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pre druhy *Mucorales* (n = 81); 2 mg/l pre *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65); 0,5 mg/l pre *Exophiala dermatitidis* (n = 15) a 1 mg/l pre *Purpureocillium lilacinum* (n = 21).

Rezistencia

Identifikovali sa klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre posakonazol a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

Používanie kombinovanej antimykotickej liečby by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

Klinická skúsenosť

Súhrn štúdie posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet v liečbe invazívnej aspergilózy

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu v liečbe pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotili v dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdii (štúdia-69) u 575 pacientov s preukázanými, pravdepodobnými alebo možnými invazívnymi mykotickými infekciami podľa kritérií EORTC/MSG.

Pacienti boli liečení posakonazolom (n = 288) vo forme koncentráту na infúzny roztok alebo tabliet podávaným v dávke 300 mg denne (dvakrát denne v 1. deň). Pacienti v skupine s komparátorom boli liečení vorikonazolom (n = 287) podávaným i.v. v dávke 6 mg/kg dvakrát denne v 1. deň a následne 4 mg/kg dvakrát denne alebo perorálne v dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň a následne 200 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populácii podľa liečebného zámeru (intent-to-treat, ITT) (všetky osoby, ktoré dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku) dostávalo 288 pacientov posakonazol a 287 pacientov dostávalo vorikonazol. Populácia predstavujúca úplnú analyzovanú skupinu (full analysis set, FAS) je podskupina všetkých osôb v rámci ITT populácie, ktorá mala podľa nezávislého posúdenia preukázanú alebo pravdepodobnú invazívnu aspergilózu: 163 osôb v skupine s posakonazolom a 171 osôb v skupine s vorikonazolom. Úmrtnosť zo všetkých príčin a celková klinická odpoveď v týchto dvoch populáciách sú uvedené v tabuľke 3 a 4, v uvedenom poradí.

Tabuľka 3. Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: úmrtnosť zo všetkých príčin v 42. deň a 84. deň v ITT a FAS populáciách

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel* (95% IS)
	N	n (%)	N	n (%)	
Úmrtnosť v ITT populácii v 42. deň	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Úmrtnosť v ITT populácii v 84. deň	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 42. deň	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 84. deň	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.					

Tabuľka 4. Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: celková klinická odpoveď v 6. týždni a 12. týždni vo FAS populácii

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel* (95% IS)
	N	Úspech (%)	N	Úspech (%)	
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 6. týždni	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 12. týždni	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Úspešná celková klinická odpoveď bola definovaná ako prežívanie s čiastočnou alebo celkovou odpoveďou. Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.					

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme tabliet

Štúdia 5 615 bola nekomparatívna multicentrická štúdia vykonaná na zhodnotenie farmakokinetických vlastností, bezpečnosti a znášanlivosti posakonazolu vo forme tabliet. Štúdia 5 615 sa vykonala v podobnej populácii pacientov, ako bola populácia, ktorá sa v minulosti skúmala v rámci pivotného klinického programu s posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie. Údaje týkajúce sa farmakokinetiky a bezpečnosti zo štúdie 5 615 sa premostili na existujúce údaje (vrátane údajov týkajúcich sa účinnosti) pri perorálnej suspenzii.

Populácia pacientov zahŕňala: 1) pacientov s AML alebo MDS, ktorí v nedávnej minulosti dostávali chemoterapiu a vyvinula sa u nich alebo sa očakávalo, že sa u nich vyvinie významná neutropénia, alebo 2) pacientov, ktorí podstúpili HSCT a dostávali imunosupresívnu liečbu na predchádzanie alebo liečbu GVHD. Vyhodnocovali sa dve rozdielne skupiny dávkovania: 200 mg dvakrát denne v 1. deň, po ktorých nasledovalo 200 mg jedenkrát denne (časť 1A) a 300 mg dvakrát denne v 1. deň, po ktorých nasledovalo 300 mg jedenkrát denne (časť 1B a časť 2).

U všetkých osôb v časti 1 a u osôb v podskupine časti 2 sa v 1. deň a v rovnovážnom stave v 8. deň odobrali sériové FK vzorky. Okrem toho, pri väčšej časti populácie pacientov sa v niekoľkých dňoch počas rovnovážneho stavu pred ďalšou dávkou (C_{min}) odobrali občasné FK vzorky (sparse sampling). Na základe priemerných koncentrácií C_{min} sa mohla vypočítať predpokladaná priemerná koncentrácia (C_{av}) u 186 osôb, ktorým sa podávala dávka 300 mg. Analýzou FK u pacientov s C_{av} sa zistilo, že 81 % osôb liečených 300 mg dávkou jedenkrát denne dosiahlo predpokladanú C_{av} v rovnovážnom stave v rozmedzí 500 – 2 500 ng/ml. Jedna osoba (< 1 %) mala predpokladanú C_{av} pod 500 ng/ml a 19 % osôb malo predpokladanú C_{av} nad 2 500 ng/ml. Priemerná predpokladaná C_{av} v rovnovážnom stave, ktorú dosiahli pacienti, bola 1 970 ng/ml.

V tabuľke 5 je uvedené porovnanie expozície (C_{av}) po podaní posakonazolu vo forme tabliet a posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie v terapeutických dávkach u pacientov znázornené ako kvartilová analýza. Expozície po podaní tablety sú vo všeobecnosti vyššie, ale prekrývajúce sa s expozíciami po podaní posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie.

Tabuľka 5. Kvartilové analýzy C_{av} u pacientov v pivotných štúdiách s posakonazolom vo forme tabliet a perorálnej suspenzie

	Posakonazol vo forme tabliet	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie		
	Profylaxia pri AML a HSCT štúdia 5 615	Profylaxia pri GVHD štúdia 316	Profylaxia pri neutropénii štúdia 1 899	Liečba - invazívna aspergilóza štúdia 0041
	300 mg jedenkrát denne (300 mg dvakrát denne v 1. deň)*	200 mg trikrát denne	200 mg trikrát denne	200 mg štyrikrát denne (u hospitalizovaných), potom 400 mg dvakrát denne
Kvartil	Rozsah pC_{av} (ng/ml)	Rozsah C_{av} (ng/ml)	Rozsah C_{av} (ng/ml)	Rozsah C_{av} (ng/ml)
Q1	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
Q4	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
pC_{av}: predpokladaná C_{av} C_{av} = priemerná koncentrácia pri meraní v rovnovážnom stave *20 pacientov dostávalo 200 mg jedenkrát denne (200 mg dvakrát denne v 1. deň)				

Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnej štúdií záchranej liečby (štúdia 0041) sa hodnotila perorálna suspenzia posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B (vrátane lipozomálnych formulácií) alebo itraconazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášali. Klinické výsledky sa porovnávali s výsledkami z externej kontrolnej skupiny, získanými retrospektívnou revíziou zdravotných záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou liečbou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach, ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy sa považovala za refraktérne voči predchádzajúcej liečbe ako v skupine s posakonazolom (88 %), tak aj v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako je uvedené v tabuľke 6, úspešná odpoveď (úplná alebo čiastočná) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozeriť obozretné.

Tabuľka 6. Celková účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> ²		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Druhy *Fusarium*

11 z 24 pacientov s dokázanou alebo predpokladanou fuzariózou sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 124 dní a až do 212 dní. Zo skupiny osemnástich pacientov, ktorí neznášali liečbu amfotericínom B alebo itraconazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, sa sedem pacientov klasifikovalo ako pacienti odpovedajúci na liečbu.

Chromoblastomycóza/mycetóm

9 z 11 pacientov sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 268 dní a až do 377 dní. Piaty z týchto pacientov mali chromoblastomycózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidioidomycóza

11 zo 16 pacientov sa úspešne liečilo (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov a príznakov prítomných na začiatku liečby) posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní a až do 460 dní.

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií (IFI) (štúdie 316 a 1 899)

U pacientov s vysokým rizikom vývoja invazívnych mykotických infekcií sa vykonali dve randomizované, kontrolované štúdie profylaxie.

Štúdia 316 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) v porovnaní s flukonazolom vo forme kapsúl (400 mg jedenkrát denne) u príjemcov alogénneho transplantátu hematopoetických kmeňových buniek s reakciou transplantátu proti príjemcovi (graft-versus-host disease, GVHD). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI v 16. týždni po randomizácii stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zaradených pacientov mala na začiatku štúdie akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú extenzívnu GVHD (195/600, [32,5 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1 899 bola randomizovaná štúdia so zaslepeným hodnotením posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) oproti flukonazolu vo forme suspenzie (400 mg jedenkrát denne) alebo itraconazolu vo forme perorálneho roztoku (200 mg dvakrát denne) u neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastických syndrómov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 100 dní po randomizácii. Najčastejším základným ochorením bola

² Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia (435/602, [72 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itakonazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola najčastejšou prielomovou infekciou aspergilóza. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 7 a 8. Prielomové infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Tabuľka 7. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a	Hodnota p
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1 899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixné obdobie^c			
1 899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdií 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 8. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou aspergilózou		
Obdobie počas liečby^b		
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixné obdobie^c		
1 899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdií 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdií 1 899 sa pozoroval významný pokles úmrtnosti zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p = 0,048$]. Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť prežitia do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežitia sa preukázalo, keď sa do analýzy zahrnuli všetky príčiny smrti ($p = 0,0354$) ako aj úmrtia súvisiace s IFI ($p = 0,0209$).

V štúdií 316 bola celková úmrtnosť podobná (POS 25 %; FLU 28 %); podiel úmrtí súvisiacich s IFI bol však významne nižší v skupine s POS (4/301) v porovnaní so skupinou s FLU (12/299; $p = 0,0413$).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s posakonazolom vo forme tabliet v pediatrickej populácii. V štúdií liečby invazívnej aspergilózy boli traja pacienti vo veku 14 – 17 rokov liečení posakonazolom vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet v dávke 300 mg/deň (dvakrát denne v 1. deň a následne jedenkrát denne).

U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov bola stanovená bezpečnosť a účinnosť posakonazolu (Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; Noxafil koncentrát na infúzny roztok). Použitie posakonazolu v týchto vekových skupinách je podporené dôkazom z primeraných a dostatočne kontrolovaných štúdií s posakonazolom u dospelých a farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi z pediatrických štúdií (pozri časť 5.2).

V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s použitím posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG zozbierané počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozorovala sa korelácia medzi celkovou expozíciou lieku v pomere s MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. U osôb s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* bol kritický pomer ~ 200. Je zvlášť dôležité pokúsiť sa zabezpečiť, aby sa u pacientov infikovaných druhmi *Aspergillus* dosiahli maximálne plazmatické hladiny (odporúčané dávkovacie režimy, pozri časti 4.2 a 5.2).

Absorpcia

Posakonazol vo forme tabliet sa absorbuje s mediánom T_{max} 4 až 5 hodín a po jednorazovom a opakovanom dávkovaní až do 300 mg vykazuje dávke úmernú farmakokinetiku.

Po podaní tabliet posakonazolu v jednorazovej dávke 300 mg po jedle s vysokým obsahom tuku u zdravých dobrovoľníkov bola $AUC_{0-72 \text{ hodín}}$ a C_{max} vyššia v porovnaní s podaním nalačno (51 % pre $AUC_{0-72 \text{ hodín}}$ a 16 % pre C_{max}). Na základe populačného farmakokinetického modelu je C_{av} posakonazolu zvýšená o 20 % pri podávaní s jedlom v porovnaní s podávaním nalačno.

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sa môžu u niektorých pacientov v priebehu času zvýšiť. Príčina tejto časovej závislosti nie je úplne známa.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem posakonazolu po podaní tablety je 394 l (42 %), pohybujúci sa v rozmedzí 294 – 583 l v rámci štúdií u zdravých dobrovoľníkov.

Posakonazol sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibitory enzýmov CYP450 ovplyvňovali jeho koncentrácie. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky.

Eliminácia

Posakonazol sa po podaní tabliet eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 29 hodín (rozsah 26 až 31 hodín) a s priemerným zdanlivým klírensom v rozmedzí od 7,5 do 11 l/hod. Po podaní ^{14}C -posakonazolu sa rádioaktívne značená dávka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu v 6. deň pri dávke 300 mg (jedenkrát denne po nárazovej dávke dvakrát denne v 1. deň).

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu boli u pacientov, ktorým bol podávaný posakonazol vo forme koncentráту na infúzny roztok alebo tabliet v dávke 300 mg jedenkrát denne po dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň na liečbu invazívnej aspergilózy a profylaxiu invazívnych mykotických infekcií, predikované koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave.

Tabuľka 9. Populačný predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrácií posakonazolu v rovnovážnom stave u pacientov po podávaní posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok alebo tabliet v dávke 300 mg denne (dvakrát denne v 1. deň)

Režim	Populácia	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tableta (nalačno)	Profylaxia	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Liečba invazívnej aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát na infúzny roztok	Profylaxia	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Liečba invazívnej aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientov naznačuje, že rasa, pohlavie, porucha funkcie obličiek a ochorenie (profylaxia alebo liečba) nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

Deti (< 18 rokov)

Pre posakonazol vo forme tabliet sú k dispozícii obmedzené ($n = 3$) skúsenosti v pediatrickej populácii.

U pediatrických pacientov sa hodnotila farmakokinetika posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Po podaní posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie 800 mg denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych mykotických infekcií boli priemerné minimálne plazmatické koncentrácie u 12 pacientov vo veku 8 – 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18 – 64 rokov (817 ng/ml). K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov vo veku menej ako 8 rokov. Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, C_{av}) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospelých (vo veku 13 – 17 rokov) porovnateľná s C_{av} dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika posakonazolu vo forme tabliet je porovnateľná u mužov a žien.

Staršie osoby

Medzi mladšími a geriatrickými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s vekom. C_{av} posakonazolu je vo všeobecnosti

porovnateľná u mladých a starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov); C_{av} je však zvýšená o 11 % u pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov). Pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov) sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt nežiaducich udalostí.

Farmakokinetika posakonazolu vo forme tabliet je porovnateľná u mladých a starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov).

Farmakokinetické rozdiely na základe veku nie sú považované za klinicky významné; nie je preto potrebná žiadna úprava dávky.

Rasa

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa posakonazolu vo forme tabliet a rozdielov medzi rasami.

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a C_{max} posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

Hmotnosť

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C_{av} znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C_{av} zvýšená o 19 %. Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt prielomových mykotických infekcií.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [CV > 96 % (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [CV < 40 %]. Keďže sa však posakonazol významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

Podobné odporúčania sa vzťahujú na posakonazol vo forme tabliet; pre posakonazol vo forme tabliet sa však nevykonala špecifická štúdia.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene (skupiny po šiestich pacientoch) bola priemerná AUC 1,3- až 1,6-násobne väčšia v porovnaní s AUC u zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. Koncentrácie neviazaného liečiva sa nestanovili a nemožno vylúčiť, že dochádza k väčšiemu nárastu expozície neviazanému posakonazolu než pozorovaný 60% nárast celkovej AUC. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa v príslušných skupinách predlžil z približne 27 hodín až na ~ 43 hodín. U pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, potrebná je však opatrnosť z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície.

Podobné odporúčania sa vzťahujú na posakonazol vo forme tabliet; pre posakonazol vo forme tabliet sa však nevykonala špecifická štúdia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní posakonazolu sa pozorovali účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Tlmivé

účinky na nadobličky sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiacov dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdii u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,5-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 8,5-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V predklinickej štúdii s intravenóznym podávaním posakonazolu u veľmi mladých psov (dávkovaných od 2 – 8 týždňov veku) sa u liečených zvierat v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozoroval zvýšený výskyt zväčšenia mozgovej komory. Medzi kontrolnými a liečenými zvieratami sa po následnom 5-mesačnom období bez liečby nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte zväčšenia mozgovej komory. U psov s týmto nálezom sa nezistili žiadne neurologické, behaviorálne alebo vývojové abnormality a podobný nález na mozgu sa nepozoroval pri perorálnom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 4 dní až 9 mesiacov) ani pri intravenóznom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 10 týždňov až 23 týždňov). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

acetátosukcinát hypromelózy
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid kremičitý na dentálne použitie
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol

makrogol 3350
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety sú balené v PVC/polychlorotrifluoroetylénových laminátových blistroch s pretláčacou hliníkovou fóliou.

Noxafil gastrorezistentné tablety sú balené v blistroch v škatuliach po 24 (2 x 12) alebo 96 (8 x 12) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg posakonazolu.

Každý ml obsahuje 18 mg posakonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 462 mg (20 mmol) sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 680 mg cyklodextrínu (vo forme sodnej soli sulfobutyléter-betacyklodextrínu (SBECD)).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číra, bezfarebná až žltá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Noxafil koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza.

Noxafil koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Noxafil koncentrát na infúzny roztok je tiež indikovaný na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov (pozri časti 4.2 a 5.1):

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu pre reakciu transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie pri orofaryngeálnej kandidóze, pozri súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie Noxafil.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Dávkovanie

Noxafil je tiež dostupný na perorálne podávanie (Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety, perorálna suspenzia s koncentráciou 40 mg/ml a 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu). Akonáhle to umožňuje stav pacienta, odporúča sa prechod na perorálne podávanie (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby (pozri časť 5.2)
Liečba invazívnej aspergilózy (iba pre dospelých)	Nárazová dávka Noxafilu 300 mg (300 mg koncentrát na infúzny roztok alebo tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (300 mg koncentrát na infúzny roztok alebo tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka tabliet sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Odporúčané celkové trvanie liečby je 6 – 12 týždňov. V prípade klinickej indikácie je vhodný prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním.
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	Dospelí: Nárazová dávka Noxafilu 300 mg dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg jedenkrát denne. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až menej ako 18 rokov: Nárazová dávka 6 mg/kg (do maximálnej dávky 300 mg) dvakrát denne v prvý deň, následne 6 mg/kg (do maximálnej dávky 300 mg) jedenkrát denne. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Dospelí: Nárazová dávka Noxafilu 300 mg dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg jedenkrát denne. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s AML alebo MDS sa má s profylaxiou Noxafilom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .
	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až menej ako 18 rokov: Nárazová dávka 6 mg/kg (do maximálnej dávky 300 mg) dvakrát denne v prvý deň, následne 6 mg/kg (do maximálnej dávky 300 mg) jedenkrát denne. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou Noxafilom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .

Noxafil sa má podávať centrálnou venóznou súpravou, vrátane centrálneho venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálneho katétra (PICC), ako pomalá intravenózna infúzia počas približne 90 minút. Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať bolusovým podaním. Pokiaľ nie je k dispozícii centrálny venózny katéter, môže sa jednorazová infúzia podať periférnym venóznym katétrom. Ak sa infúzia podáva periférnym venóznym katétrom, má sa podať počas približne 30 minút (pozri časti 4.8 a 6.6).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) sa očakáva výskyt akumulácie intravenózneho vehikula, sodnej soli sulfobutyléter-betacyklodextrínu (SBECD). U týchto pacientov sa majú použiť perorálne liekové formy Noxafilu, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie intravenózneho koncentráту Noxafil. U týchto pacientov sa majú pozorne sledovať hladiny kreatinínu v sére (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa nemá používať u detí vo veku menej ako 2 roky z dôvodu predklinických bezpečnostných rizík (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Pred podaním je potrebné Noxafil koncentrát na infúzny roztok zriediť (pozri časť 6.6). Noxafil sa má podávať centrálnou venóznou súpravou, vrátane centrálneho venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálneho katétra (PICC), ako pomalá intravenózna (i.v.) infúzia počas približne 90 minút (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať bolusovým podaním.

Pokiaľ nie je k dispozícii centrálny venózny katéter, môže sa jednorazová infúzia podať periférnym venóznym katétrom. Ak sa infúzia podáva periférnym venóznym katétrom, má sa podať počas približne 30 minút, aby sa znížila pravdepodobnosť reakcií v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimoizidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reduktázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie počas iniciačnej a dávkovo titračnej fázy liečby venetoklaxom u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní posakonazolu pacientom s precitlivenosťou na iné azoly sa musí postupovať opatrne.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. zvýšenia ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli všeobecne po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto výsledky vyšetrení normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obmedzených klinických skúseností a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek

Pre variabilitu v expozícii majú byť pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek pozorne sledovaní na prielomové mykotické infekcie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie funkcie pečene

Na začiatku liečby a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnocovať výsledky vyšetrenia funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa počas liečby posakonazolom objavia abnormálne hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubín). Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posakonazol sa má podávať opatrne pacientom s proarytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu;
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhávaním srdca;
- sínusová bradykardia;
- existujúce symptomatické arytmie;
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby upraviť pred a počas liečby posakonazolom.

Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) u pacientov po koncentrácii na infúzny roztok posakonazolu sú v porovnaní s podaním perorálnej suspenzie 4-násobne vyššie. Nie je možné vylúčiť zvýšený vplyv na QTc interval. V prípadoch, kedy je posakonazol podávaný periférne, sa odporúča osobitná opatrnosť, keďže odporúčaný čas infúzie 30 minút môže spôsobiť ďalšie zvýšenie $C_{\max}$.

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, sa má používať len za osobitných okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné.

Má sa zväžiť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhradíte pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A, vrátane posakonazolu, so substrátom CYP3A4 venetoklaxom môže zvýšiť toxicitu venetoklaxu, vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné usmernenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností (SPC) venetoklaxu.

Rifamycínové antibiotiká (rifampicín, rifabutín), flukloxacilín, niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón) a efavirenz

V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému použitiu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie po podaní intravenózneho koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu.

U niektorých pacientov sa môžu plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu v priebehu času zvýšiť (pozri časť 5.2).

Tromboembolické príhody

Tromboembolické príhody boli identifikované ako možné riziko pri posakonazole vo forme intravenózneho koncentrátu na infúzny roztok, nepozorovali sa však v klinických štúdiách. V klinických štúdiách sa pozorovala tromboflebitída. Pri akomkoľvek prejave alebo príznaku tromboembolických príhod sa vyžaduje opatrnosť (pozri časti 4.8 a 5.3).

Fotosenzitívna reakcia

Posakonazol môže vyvolať zvýšené riziko fotosenzitívnej reakcie. Pacientov treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu bez primeranej ochrany, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF).

Sodík

Tento liek obsahuje 462 mg (20 mmol) sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 46 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Obsah sodíka v lieku Noxafil 300 mg koncentrát na infúzny roztok sa považuje za vysoký. Má sa to vziať do úvahy najmä u osôb na diéte s nízkym obsahom soli.

Cyklodextrín

Tento liek obsahuje 6 680 mg cyklodextrínu v injekčnej liekovke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce informácie boli odvodené z údajov týkajúcich sa posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie alebo prvej tabletovej formy. Všetky liekové interakcie posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie, s výnimkou tých, ktoré ovplyvňujú absorpciu posakonazolu (prostredníctvom

žalúdočného pH a motility), sú považované za relevantné rovnako aj pre koncentrát na infúzny roztok posakonazolu.

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a induktory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Flukloxacilín

Flukloxacilín (induktor CYP450) môže znížiť plazmatické koncentrácie posakonazolu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a flukloxacilínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií. Podávanie opakovaných dávok fosamprenaviru (700 mg dvakrát denne počas 10 dní) znížilo $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (prvý deň 200 mg jedenkrát denne, druhý deň 200 mg dvakrát denne, potom 400 mg dvakrát denne počas 8 dní) o 21 % a AUC o 23 %. Nie je známy účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa fosamprenavir podáva s ritonavírom.

Fenytoín

Fenytoín (200 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozícií substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať opatrne a dávku substrátu CYP3A4 bude možno treba znížiť. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4 podávanými perorálne, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie môžu byť spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie a podľa potreby upraviť dávku.

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4)

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a k zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námel'ové alkaloidy

Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námel'ových alkaloidov (ergotamín a dihydroergotamín), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námel'ových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvastatín)

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reductázy ukončiť, pretože zvýšené hladiny sa spájali s rabdomyolýzou (pozri časť 4.3).

Alkaloidy z rodu Vinca

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxite a ďalším závažným nežiaducim reakciám. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, preto vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby.

Rifabutín

Po perorálnom podaní posakonazol zvýšil $C_{\max}$ rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj vyššie uvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napr. uveitída).

Sirolimus

Podávanie opakovaných dávok perorálneho posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým osobám zvýšilo $C_{\max}$ sirolimu (jednorazová dávka 2 mg) priemerne 6,7-násobne a AUC 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude variabilný v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť vždy, keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom značne znížiť a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávky sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentráciou a AUC sirolimu. V dôsledku toho môžu minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné docieľiť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a má sa venovať zvýšená pozornosť klinickým prejavom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili klinicky významné interakcie, ktoré viedli

k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má znížiť (napr. na asi jednu tretinu súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku takrolimu upraviť podľa potreby.

Inhibítory HIV proteázy

Keďže inhibítory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovírusových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonavírom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonavírom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovírusovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšil posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo podávanie opakovanej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) C_{max} intravenózneho midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil C_{max} intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili C_{max} perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predĺžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3 – 4 hodín na 8 – 10 hodín.

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávky, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín)

Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciového kanála.

Digoxín

Podávanie iných azolov sa spájalo so zvýšením hladín digoxínu. Posakonazol preto môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu, a je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili koncentrácie glukózy. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Vzhľadom na to, že ATRA je metabolizovaná hepatálnymi enzýmami CYP450, predovšetkým CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu a spôsobiť zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas dní nasledujúcich po liečbe je potrebné sledovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa majú zvážiť vhodné úpravy dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s podávaním 400 mg samotného venetoklaxu, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxom 50 mg a 100 mg počas 7 dní u 12 pacientov zvýšilo C_{max} venetoklaxu 1,6-násobne a 1,9-násobne a AUC venetoklaxu 1,9-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí (pozri časti 4.3 a 4.4).
Pozri SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí nie je známe.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Posakonazol sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do materského mlieka u ľudí sa neskúmalo. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (2,8-násobok expozície dosiahnutej pri intravenóznej dávke 300 mg u ľudí) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (3,4-násobok expozície dosiahnutej pri intravenóznej dávke 300 mg u pacientov). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri používaní posakonazolu hlásili niektoré nežiaduce reakcie (napr. závrat, somnolencia atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidiel/obsluhu strojov, je potrebná opatnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti sa získali najmä v štúdiách s perorálnou suspenziou.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Posakonazol vo forme koncentráту na infúzny roztok

Bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok sa hodnotila u 72 zdravých dobrovoľníkov a 268 pacientov zaradených do klinickej štúdie antimykotickej profylaxie.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 288 pacientov zaradených do klinickej štúdie aspergilózy, z ktorých 161 pacientov dostávalo koncentrát na infúzny roztok a 127 pacientov dostávalo tabletovú liekovú formu.

Posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok sa skúmal iba u pacientov s AML a MDS a u tých pacientov po HSCT, ktorí mali alebo boli vysoko rizikový z hľadiska GVHD. Maximálne trvanie expozície koncentrátu na infúzny roztok bolo kratšie ako pri perorálnej suspenzii. Plazmatická expozícia dosiahnutá pri infúznom roztoku bola vyššia ako plazmatická expozícia pozorovaná pri perorálnej suspenzii.

V úvodných štúdiách u zdravých dobrovoľníkov sa podanie jednorazovej dávky posakonazolu infúziou počas 30 minút prostredníctvom periférneho venózneho katétra spájalo s 12% výskytom reakcií v mieste podania infúzie (4% výskyt tromboflebitídy). Viacnásobné dávky posakonazolu podávané cez periférny venózny katéter sa spájali s tromboflebitídou (60% výskyt). Posakonazol sa preto v nasledujúcich štúdiách podával cez centrálny venózny katéter. Pokiaľ nebol centrálny venózny katéter pohotovo k dispozícii, pacienti dostali jednorazovú infúziu počas 30 minút cez periférny venózny katéter. Čas periférnej infúzie dlhší ako 30 minút vedie k vyššiemu výskytu reakcií v mieste podania infúzie a tromboflebitíde.

Bezpečnosť koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu sa hodnotila u 268 pacientov v klinických štúdiách. Pacienti boli zahrnutí v nekomparatívnej farmakokinetickej štúdii a štúdii bezpečnosti koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu podávaného ako antimykotická profylaxia (štúdia 5 520). Jedenásť pacientov dostalo jednorazovú dávku 200 mg posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok, 21 pacientov dostávalo dennú dávku 200 mg počas mediánu 14 dní a 237 pacientov dostávalo dennú dávku 300 mg počas mediánu 9 dní. K dispozícii nie sú údaje o podávaní počas > 28 dní. Údaje o bezpečnosti u starších pacientov sú obmedzené.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou (> 25 %) s nástupom počas intravenózneho dávkovania posakonazolu 300 mg jedenkrát denne bola hnačka (32 %).

Najčastejšou nežiaducou reakciou (> 1 %) vedúcou k ukončeniu podávania koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu 300 mg jedenkrát denne bola AML (1 %).

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet a koncentrátu na infúzny roztok sa hodnotila tiež v kontrolovanej štúdii liečby invazívnej aspergilózy. Maximálne trvanie liečby invazívnej aspergilózy bolo podobné trvaniu skúmanému pri záchrannnej liečbe perorálnou suspenziou a bolo dlhšie ako trvanie liečby tabletami alebo koncentrátom na infúzny roztok v rámci profylaxie.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentrátu na infúzny roztok

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentrátu na infúzny roztok sa hodnotila u 115 pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov na použitie v rámci profylaxie. Imunokompromitovaní pediatrickí pacienti so známou alebo očakávanou neutropéniou boli vystavení účinku posakonazolu v dávke 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg alebo 6 mg/kg.

Hlásené nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti v súlade s nežiaducimi reakciami očakávanými v pediatrickej onkologickej populácii podstupujúcej liečbu malignít alebo s bezpečnostným profilom posakonazolu u dospelých.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 2 %) počas liečby boli zvýšená alanínaminotrasferáza (2,6 %), zvýšená aspartátaminotrasferáza (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie hlásené v klinických štúdiách a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh*

Poruchy krvi a lymfatického systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	neutropénia trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopénická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Časté: Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy Menej časté: Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka Menej časté: Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu Zriedkavé:	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté: Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev Časté: Menej časté: Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, tromboflebitída, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté: Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Menej časté:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst

Zriedkavé:	gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT)
Menej časté:	hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene
Zriedkavé:	zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	vyrážka, pruritus
Menej časté:	ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie
Zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Neznáme:	fotosenzitívna reakcia [§]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Zriedkavé:	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	porucha menštruácie
Zriedkavé:	bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté:	edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, bolesť v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania infúzie, trombóza v mieste podania infúzie, zápal sliznice
Zriedkavé:	edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, koncentrácii na infúzny roztok a gastrorezistentnom prášku a vehikule na perorálnu suspenziu.

§ Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním koncentrátom na infúzny roztok posakonazolu.

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili u pacientov dostávajúcich nižšie dávky. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. V prípade predávkovania posakonazolom nie je k dispozícii žiadna špeciálna liečba. Môže sa zväžiť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

K dispozícii sú nasledujúce *in vitro* údaje, ich klinický význam však nie je známy. V sledovacej štúdii s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pre druhy *Mucorales* (n = 81); 2 mg/l pre *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n = 65); 0,5 mg/l pre *Exophiala dermatitidis* (n = 15) a 1 mg/l pre *Purpureocillium lilacinum* (n = 21).

Rezistencia

Identifikovali sa klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre posakonazol a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

Používanie kombinovanej antimykotickej liečby by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

Klinická skúsenosť

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok

Štúdia 5 520 bola nekomparatívna multicentrická štúdia vykonaná na hodnotenie farmakokinetických vlastností, bezpečnosti a znášanlivosti koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu.

Štúdia 5 520 zahŕňala celkovo 279 osôb, z ktorých 268 dostalo aspoň jednu dávku koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu. Kohorta 0 bola určená na zhodnotenie znášanlivosti jednorazovej dávky koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu podávaného centrálnou súpravou.

Populácia osôb v kohortách 1 a 2 zahŕňala osoby s AML alebo MDS, ktoré v nedávnej minulosti dostávali chemoterapiu a vyvinula sa u nich alebo sa očakávalo, že sa u nich vyvinie významná neutropénia. V kohortách 1 a 2 sa hodnotili dve rozdielne skupiny dávkovania: 200 mg dvakrát denne v 1. deň, následne 200 mg jedenkrát denne (kohorta 1) a 300 mg dvakrát denne v 1. deň, následne 300 mg jedenkrát denne (kohorta 2).

Populácia osôb v kohorte 3 zahŕňala: 1) pacientov s AML alebo MDS, ktorí v nedávnej minulosti dostávali chemoterapiu a vyvinula sa u nich alebo sa očakávalo, že sa u nich vyvinie významná neutropénia, alebo 2) pacientov, ktorí podstúpili HSCT a dostávali imunosupresívnu liečbu na prevenciu alebo liečbu GVHD. Tieto typy pacientov boli predtým skúmané v pívotnej kontrolovanej štúdii perorálnej suspenzie posakonazolu. Na základe výsledkov farmakokinetiky a bezpečnosti v kohortách 1 a 2, dostávali všetky osoby v kohorte 3 300 mg dvakrát denne v 1. deň, následne 300 mg jedenkrát denne.

Celková populácia osôb mala priemerný vek 51 rokov (rozsah = 18 – 82 rokov), 95 % bolo bielej rasy, hlavným etnikom nebola hispánska alebo latinskoamerická rasa (92 %) a 55 % bolo mužov. V štúdii sa liečilo 155 osôb (65 %) s AML alebo MDS a 82 osôb (35 %) s HSCT, čo sa týka primárnych ochorení pri vstupe do štúdie.

V 1. deň a v rovnovážnom stave v 14. deň sa zozbierali sériové farmakokinetické vzorky od všetkých osôb kohorty 1 a 2 a v 10. deň od podskupiny osôb kohorty 3. Táto sériová farmakokinetická analýza preukázala, že 94 % osôb liečených dávkou 300 mg jedenkrát denne dosiahlo C_{av} v rovnovážnom stave v rozmedzí 500 - 2 500 ng/ml. [C_{av} bola priemerná koncentrácia posakonazolu v rovnovážnom stave, vypočítaná ako AUC/dávkovací interval (24 hodín)]. Táto expozícia bola zvolená na základe zváženia farmakokinetiky/farmakodynamiky perorálnej suspenzie posakonazolu. Osoby, ktoré dostávali 300 mg jedenkrát denne, dosiahli priemernú C_{av} v rovnovážnom stave 1 500 ng/ml.

Súhrn štúdie posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a tabliet v liečbe invazívnej aspergilózy

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu v liečbe pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotili v dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdii (štúdia-69) u 575 pacientov s preukázanými, pravdepodobnými alebo možnými invazívnymi mykotickými infekciami podľa kritérií EORTC/MSG.

Pacienti boli liečení posakonazolom (n = 288) vo forme koncentrátu na infúzny roztok alebo tabliet podávaným v dávke 300 mg denne (dvakrát denne v 1. deň). Pacienti v skupine s komparátorom boli liečení vorikonazolom (n = 287) podávaným i.v. v dávke 6 mg/kg dvakrát denne v 1. deň a následne 4 mg/kg dvakrát denne alebo perorálne v dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň a následne 200 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populácii podľa liečebného zámeru (intent-to-treat, ITT) (všetky osoby, ktoré dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku) dostávalo 288 pacientov posakonazol a 287 pacientov dostávalo vorikonazol. Populácia predstavujúca úplnú analyzovanú skupinu (full analysis set, FAS) je podskupina všetkých osôb v rámci ITT populácie, ktorá mala podľa nezávislého posúdenia preukázanú alebo pravdepodobnú invazívnu aspergilózu: 163 osôb v skupine s posakonazolom a 171 osôb v skupine s vorikonazolom. Úmrtnosť zo všetkých príčin a celková klinická odpoveď v týchto dvoch populáciách sú uvedené v tabuľke 3 a 4, v uvedenom poradí.

Tabuľka 3. Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: úmrtnosť zo všetkých príčin v 42. deň a 84. deň v ITT a FAS populáciách

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel* (95% IS)
	N	n (%)	N	n (%)	
Úmrtnosť v ITT populácii v 42. deň	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)

	Posakonazol		Vorikonazol		
Populácia	N	n (%)	N	n (%)	Rozdiel* (95% IS)
Úmrtnosť v ITT populácii v 84. deň	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 42. deň	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 84. deň	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.					

Tabuľka 4. Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: celková klinická odpoveď v 6. týždni a 12. týždni vo FAS populácii

	Posakonazol		Vorikonazol		
Populácia	N	Úspech (%)	N	Úspech (%)	Rozdiel* (95% IS)
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 6. týždni	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 12. týždni	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Úspešná celková klinická odpoveď bola definovaná ako prežívanie s čiastočnou alebo celkovou odpoveďou. Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.					

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentráta na infúzny roztok

Farmakokinetika a bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentráta na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu sa hodnotili u 115 pediatrických osôb vo veku 2 až menej ako 18 rokov v nerandomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii so sekvenčnou eskaláciou dávky (štúdia 097). Imunokompromitované pediatrické osoby so známou alebo očakávanou neutropéniou boli vystavené účinku posakonazolu v dávke 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg alebo 6,0 mg/kg denne (dvakrát denne v 1. deň). Všetkých 115 osôb pôvodne dostávalo posakonazol vo forme koncentráta na infúzny roztok počas minimálne 7 dní a 63 osôb prešlo na užívanie gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Priemerné celkové trvanie liečby (posakonazol vo forme koncentráta na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu) bolo u všetkých liečených osôb 20,6 dní (pozri časť 5.2).

Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnej štúdii záchranej liečby sa hodnotila perorálna suspenzia posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B (vrátane lipozomálnych formulácií) alebo itraconazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášali. Klinické výsledky sa porovnávali s výsledkami z externej kontrolnej skupiny, získanými retrospektívnou revíziou zdravotných záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou liečbou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach, ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy sa považovala za refraktérne voči predchádzajúcej liečbe ako v skupine s posakonazolom (88 %), tak aj v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako je uvedené v tabuľke 5, úspešná odpoveď (úplná alebo čiastočná) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozerať obozretne.

Tabuľka 5. Celková účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> ³		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Druhy *Fusarium*

11 z 24 pacientov s dokázanou alebo predpokladanou fuzariózou sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 124 dní a až do 212 dní. Zo skupiny osemnástich pacientov, ktorí neznášali liečbu amfotericínom B alebo itraconazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, sa sedem pacientov klasifikovalo ako pacienti odpovedajúci na liečbu.

Chromoblastomycóza/mycetóm

9 z 11 pacientov sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 268 dní a až do 377 dní. Piaty z týchto pacientov mali chromoblastomycózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidioidomycóza

11 zo 16 pacientov sa úspešne liečilo (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov a príznakov prítomných na začiatku liečby) posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní a až do 460 dní.

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií (IFI) (štúdie 316 a 1 899)

U pacientov s vysokým rizikom vývoja invazívnych mykotických infekcií sa vykonali dve randomizované, kontrolované štúdie profylaxie.

Štúdia 316 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) v porovnaní s flukonazolom vo forme kapsúl (400 mg jedenkrát denne) u príjemcov alogénneho transplantátu hematopoetických kmeňových buniek s reakciou transplantátu proti príjemcovi (graft-versus-host disease, GVHD). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI v 16. týždni po randomizácii stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zaradených pacientov mala na začiatku štúdie akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú extenzívnu GVHD (195/600, [32,5 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1 899 bola randomizovaná štúdia so zaslepeným hodnotením posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) oproti flukonazolu vo forme suspenzie (400 mg jedenkrát denne) alebo itraconazolu vo forme perorálneho roztoku (200 mg dvakrát denne) u neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastických syndrómov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 100 dní po randomizácii. Najčastejším základným ochorením bola

³ Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia (435/602, [72 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itakonazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola najčastejšou prielomovou infekciou aspergilóza. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 6 a 7. Prielomové infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Tabuľka 6. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a	Hodnota p
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1 899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixné obdobie^c			
1 899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdií 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 7. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou aspergilózou		
Obdobie počas liečby^b		
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixné obdobie^c		
1 899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdií 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdií 1 899 sa pozoroval významný pokles úmrtnosti zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p = 0,048$]. Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť prežitia do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežitia sa preukázalo, keď sa do analýzy zahrnuli všetky príčiny smrti ($p = 0,0354$) ako aj úmrtia súvisiace s IFI ($p = 0,0209$).

V štúdií 316 bola celková úmrtnosť podobná (POS 25 %; FLU 28 %); podiel úmrtí súvisiacich s IFI bol však významne nižší v skupine s POS (4/301) v porovnaní so skupinou s FLU (12/299; $p = 0,0413$).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s posakonazolom vo forme koncentrátu na infúzny roztok v pediatrickej populácii.

V štúdií liečby invazívnej aspergilózy boli traja pacienti vo veku 14 – 17 rokov liečení posakonazolom vo forme koncentrátu na infúzny roztok a tabliet v dávke 300 mg/deň (dvakrát denne v 1. deň a následne jedenkrát denne).

U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov bola stanovená bezpečnosť a účinnosť posakonazolu (Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; Noxafil koncentrát na infúzny roztok). Použitie posakonazolu v týchto vekových skupinách je podporené dôkazom z primeraných a dostatočne kontrolovaných štúdií s posakonazolom u dospelých a farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi z pediatrických štúdií (pozri časť 5.2).

V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s použitím posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť Noxafilu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG zozbierané počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozorovala sa korelácia medzi celkovou expozíciou lieku v pomere s MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. U osôb s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* bol kritický pomer ~ 200. Je zvlášť dôležité pokúsiť sa zabezpečiť, aby sa u pacientov infikovaných druhmi *Aspergillus* dosiahli maximálne plazmatické hladiny (odporúčané dávkovacie režimy, pozri časti 4.2 a 5.2).

Distribúcia

Po podaní 300 mg posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok počas 90 minút bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia na konci infúzie 3 280 ng/ml (CV 74 %). Posakonazol vykazuje po jednorazovom a viacnásobnom podávaní v rozsahu terapeutickej dávky (200 – 300 mg) dávkovo úmernú farmakokinetiku. Posakonazol má distribučný objem 261 l, čo naznačuje extravaskulárnu distribúciu.

Posakonazol sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie.

Eliminácia

Posakonazol sa po podaní 300 mg dávky vo forme koncentrátu na infúzny roztok eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 27 hodín a priemerným klírensom 7,3 l/h. Po podaní ^{14}C -posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa rádioaktívne značená dávka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 %

rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu v 6. deň pri dávke 300 mg (jedenkrát denne po nárazovej dávke dvakrát denne v 1. deň).

Plazmatické koncentrácie posakonazolu sa po podaní jednorazovej dávky v rozsahu 50 – 200 mg posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok zvýšili viac ako dávkovo úmerným spôsobom; pre porovnanie, dávkovo úmerné zvýšenia boli pozorované v rozsahu 200 – 300 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu boli u pacientov, ktorým bol podávaný posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok alebo tablet v dávke 300 mg jedenkrát denne po dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň na liečbu invazívnej aspergilózy a profylaxiu invazívnych mykotických infekcií, predikované koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave.

Tabuľka 8. Populačný predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrácií posakonazolu v rovnovážnom stave u pacientov po podávaní posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok alebo tablet v dávke 300 mg denne (dvakrát denne v 1. deň)

Režim	Populácia	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tableta (nalačno)	Profylaxia	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Liečba invazívnej aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát na infúzny roztok	Profylaxia	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Liečba invazívnej aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientov naznačuje, že rasa, pohlavie, porucha funkcie obličiek a ochorenie (profylaxia alebo liečba) nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

Deti (< 18 rokov)

Pre posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok sú v štúdií liečby invazívnej aspergilózy k dispozícii obmedzené (n = 3) skúsenosti v pediatrickej populácii (pozri časti 4.2 a 5.3).

Priemerné farmakokinetické parametre po podávaní viacnásobných dávok posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu u neutropenických pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov sú uvedené v tabuľke 9. Pacienti boli zahrnutí v 2 vekových skupinách a dostávali posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok a posakonazol vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu v dávkach 6 mg/kg (maximálne 300 mg) jedenkrát denne (dvakrát denne v 1. deň) (pozri časť 5.1).

Tabuľka 9. Súhrn geometrického priemeru farmakokinetických parametrov v rovnovážnom stave (% geometrický variačný koeficient [CV]) po viacnásobnom podávaní posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na

perorálnu suspenziu v dávke 6 mg/kg u pediatrických pacientov s neutropéniou alebo očakávanou neutropéniou

Veková skupina	Typ dávky	N	AUC _{0-24 hodín} (ng·h/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (h)	CL/F‡ (l/h)
2 až < 7 rokov	IV	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57 – 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17 – 7,92)	4,60 (35,2)
7 až 17 rokov	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33 – 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00 – 4,00)	8,39 (190,3)
IV = posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok; PFS = posakonazol vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu; AUC _{0-24 hodín} = plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie od času 0 do 24 h; C _{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia; C _{min} = minimálna pozorovaná plazmatická koncentrácia; T _{max} = čas do maximálnej pozorovanej koncentrácie; CL/F = zdánlivý celkový telesný klírens * C _{av} = časovo spriemerované koncentrácie (t.j. AUC _{0-24 hodín} /24 h) † Medián (minimálna hodnota-maximálna hodnota) ‡ Klírens (CL pre IV a CL/F pre PFS)								

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu a predikujúceho expozície u pediatrických pacientov sa pri odporúčanej dávke posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu dosiahne približne u 90 % pacientov cieľová expozícia v podobe priemernej koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave (C_{av}) približne 1 200 ng/ml a C_{av} ≥ 500 ng/ml. Simulácie s využitím populačného farmakokinetického modelu predikujú C_{av} ≥ 500 ng/ml u 90 % pediatrických pacientov s hmotnosťou minimálne 40 kg po podaní dávky posakonazolu vo forme gastrorezistentných tabliet určenej pre dospelých (300 mg dvakrát denne v 1. deň a 300 mg jedenkrát denne od 2. dňa).

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientov naznačuje, že vek, pohlavie, porucha funkcie obličiek a etnická príslušnosť nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

Pohlavie

Farmakokinetika koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu je porovnateľná u mužov a žien.

Staršie osoby

Medzi mladšími a geriatrickými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s vekom. C_{av} posakonazolu je vo všeobecnosti porovnateľná u mladých a starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov); C_{av} je však zvýšená o 11 % u pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov). Pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov) sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt nežiaducich udalostí.

Farmakokinetika posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok je porovnateľná u mladých a starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov).

Farmakokinetické rozdiely na základe veku nie sú považované za klinicky významné; nie je preto potrebná žiadna úprava dávky.

Rasa

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa koncentráty na infúzny roztok posakonazolu a rozdielov medzi rasami.

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

Hmotnosť

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C_{av} znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C_{av} zvýšená o 19 %.

Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt prielomových mykotických infekcií.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [CV > 96 % (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [CV < 40 %]. Keďže sa však posakonazol významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. Pre variabilitu v expozícii majú byť pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek pozorne sledovaní na výskyt prielomových mykotických infekcií (pozri časť 4.2).

Podobné odporúčania sa vzťahujú na koncentrát na infúzny roztok posakonazolu; pre koncentrát na infúzny roztok posakonazolu sa však nevykonala špecifická štúdia.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene (skupiny po šiestich pacientoch) bola priemerná AUC 1,3- až 1,6-násobne väčšia v porovnaní s AUC u zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. Koncentrácie neviazaného liečiva sa nestanovili a nemožno vylúčiť, že dochádza k väčšiemu nárastu expozície neviazanému posakonazolu než pozorovaný 60% nárast celkovej AUC. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa v príslušných skupinách predĺžil z približne 27 hodín až na ~ 43 hodín. U pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, potrebná je však opatrnosť z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície.

Podobné odporúčania sa vzťahujú na koncentrát na infúzny roztok posakonazolu; pre koncentrát na infúzny roztok posakonazolu sa však nevykonala špecifická štúdia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní posakonazolu sa pozorovali účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Tlmivé účinky na nadobličky sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiacov dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdii u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,9-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach 300 mg podaných intravenóznou infúziou u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 2,2-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 2,2-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 8,9-násobne vyšších.

V 1-mesačnej štúdii s opakovanou dávkou u opíc sa pozoroval výskyt trombu/embolov v pľúcach nesúvisiaci s dávkou. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V predklinickej štúdii s intravenóznym podávaním posakonazolu u veľmi mladých psov (dávkovaných od 2 – 8 týždňov veku) sa u liečených zvierat v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozoroval zvýšený výskyt zväčšenia mozgovej komory. Medzi kontrolnými a liečenými zvieratami sa po následnom 5-mesačnom období bez liečby nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte zväčšenia mozgovej komory. U psov s týmto nálezom sa nezistili žiadne neurologické, behaviorálne alebo vývojové abnormality a podobný nález na mozgu sa nepozoroval pri perorálnom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 4 dní až 9 mesiacov) ani pri intravenóznom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 10 týždňov až 23 týždňov). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutyléter-betacyklodextrínu (SBECD)
edetan disodný
kyselina chlorovodíková [na úpravu pH]
hydroxid sodný [na úpravu pH]
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Noxafil sa nesmie riediť:

laktátovým Ringerovým roztokom
5% glukózou s laktátovým Ringerovým roztokom
4,2% hydrogénuhličitanom sodným

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, roztok možno uchovávať až do 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením obsahujúca 16,7 ml roztoku.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Inštrukcie na podávanie koncentrátu na infúzny roztok Noxafil

- Vychladenú injekčnú liekovku Noxafilu nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
- Asepticky preneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho kompatibilné zmesné rozpúšťadlo (pozri zoznam rozpúšťadiel nižšie) s použitím objemu v rozsahu od 150 ml do 283 ml v závislosti od výslednej koncentrácie, ktorá sa má dosiahnuť (nie menej ako 1 mg/ml a nie viac ako 2 mg/ml).
- Podajte centrálnou venóznou súpravou, vrátane centrálného venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra (PICC) ako pomalú intravenóznú infúziu počas približne 90 minút. Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať bolusovým podaním.
- Pokiaľ nie je k dispozícii centrálny venózny katéter, môže sa jednorazová infúzia podať periférnym venóznym katétrom v objeme, ktorým sa dosiahne zriedenie približne 2 mg/ml. Ak sa infúzia podáva periférnym venóznym katétrom, má sa podať počas približne 30 minút.
Poznámka: Viacnásobné periférne infúzie podávané do tej istej žily viedli v klinických štúdiách k reakciám v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8).
- Noxafil je určený na jednorazové použitie.

Nasledujúce lieky sa môžu infúzne podávať v rovnakom čase tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou) ako Noxafil koncentrát na infúzny roztok:

amikacínium-sulfát
kaspofungín
ciprofloxacín
daptomycín
dobutamínium-chlorid
famotidín
filgrastim
gentamicínium-sulfát
hydromorfónium-chlorid
levofloxacín
lorazepam
meropeném
mikafungín
morfínium-sulfát

noradrenalínium-tartarát
chlorid draselný
vankomycínium-chlorid

Akéoľvek lieky, ktoré nie sú uvedené v tabuľke vyššie, sa nesmú podávať súbežne s Noxafilom tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou).

Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Roztok Noxafilu je bezfarebný až svetlo žltý. Obmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú kvalitu lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie:

5% glukóza vo vode
 0,9% chlorid sodný
 0,45% chlorid sodný
 5% glukóza a 0,45% chlorid sodný
 5% glukóza a 0,9% chlorid sodný
 5% glukóza a 20 mEq KCl

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/004 1 injekčná liekovka

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2005
 Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonštitúcii má gastrorezistentná perorálna suspenzia koncentráciu približne 30 mg/ml.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,28 mg/ml metyl-parahydroxybenzoátu (E218) a 0,04 mg/ml propyl-parahydroxybenzoátu.

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu (E420) na ml.

Tento liek obsahuje 7 mg propylénglykolu (E1520) na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu.

Takmer biely až žltý prášok.

Vehikulum je zakalená, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu je indikovaný na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov:

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu pre reakciu transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie na primárnu liečbu invazívnej aspergilózy, pozri súhrn charakteristických vlastností koncentráty na infúzný roztok a gastrorezistentných tabliet Noxafil.

Pre použitie pri orofaryngeálnej kandidóze, pozri súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie Noxafil.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nezameniteľnosť medzi gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu Noxafil a perorálnou suspenziou Noxafil

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu je indikovaný iba pediatrickej populácii (< 18 rokov). Pre dospelých pacientov vo veku ≥ 18 rokov je dostupná iná lieková forma (Noxafil perorálna suspenzia).

Vzhľadom na rozdiely v dávkovaní každej liekovej formy sa gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu nemá zamieňať s perorálnou suspenziou. Riad'te sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Dávkovanie

Noxafil je tiež dostupný vo forme perorálnej suspenzie s koncentráciou 40 mg/ml, 100 mg gastrorezistentných tabliet a 300 mg koncentrátu na infúzny roztok.

Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov je uvedené v tabuľke 1.

Maximálny objem dávky, ktorý možno podať 10 ml dávkovacou striekačkou je 8 ml s použitím jedného komerčne dostupného vrečka Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu, čo zodpovedá maximálnej dávke 240 mg (t.j. odporúčaná dávka pre pacientov s hmotnosťou 40 kg). Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou > 40 kg sa odporúča použiť posakonazol vo forme tabliet, ak je pacient schopný prehltnúť tablety vcelku. Pre ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si pozrite SPC tabliet.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov (vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov) s hmotnosťou 10 až 40 kg

Hmotnosť (kg)	Dávka (objem)
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)

V 1. deň sa odporúčaná dávka podáva dvakrát denne.

Po 1. dni sa odporúčaná dávka podáva jedenkrát denne.

Trvanie liečby

U pacientov s refraktérnymi invazívnymi mykotickými infekciami (invasive fungal infections, IFI) alebo u pacientov s IFI, ktorí neznášajú liečbu 1. línie, má byť trvanie liečby založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.

U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou invazívnych mykotických infekcií s Noxafilom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm³. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek sa neočakáva ovplyvnenie farmakokinetiky posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dávka sa má podať perorálne v priebehu 30 minút od zmiešania.

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu sa musí podávať pribalenými striekačkami so zárezom v špičke.

Podrobnosti týkajúce sa prípravy a podávania gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu, pozri časť 6.6 a Pokyny na použitie.

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimoziidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reduktázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie počas iniciačnej a dávkovo titračnej fázy liečby venetoklaxom u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní posakonazolu pacientom s precitlivenosťou na iné azoly sa musí postupovať opatrne.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalikkej fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli všeobecne po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých

případoch sa tieto výsledky vyšetrení normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obmedzených klinických skúseností a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie funkcie pečene

Na začiatku liečby a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnocovať výsledky vyšetrenia funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa počas liečby posakonazolom objavia abnormálne hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubín). Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posakonazol sa má podávať opatrne pacientom s proarytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu;
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhávaním srdca;
- sínusová bradykardia;
- existujúce symptomatické arytmie;
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby upraviť pred a počas liečby posakonazolom.

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, sa má používať len za osobitných okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zvážiť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A, vrátane posakonazolu, so substrátom CYP3A4 venetoklaxom môže zvýšiť toxicitu venetoklaxu, vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné usmernenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností (SPC) venetoklaxu.

Rifamycínové antibiotiká (rifampicín, rifabutín), flukloxacilín, niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón) a efavirenz

V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému použitiu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu. U niektorých pacientov sa môžu plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet v priebehu času zvýšiť (pozri časť 5.2).

Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu

U pacientov so závažnou gastrointestinálnou dysfunkciou (ako je silná hnačka) sú obmedzené farmakokinetické údaje. Pacientov, ktorí majú silnú hnačku alebo vracanie, je potrebné starostlivo sledovať kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií.

Fotosenzitívna reakcia

Posakonazol môže vyvolať zvýšené riziko fotosenzitívnej reakcie. Pacientov treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu bez primeranej ochrany, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF).

Metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát. Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Sorbitol

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu (E420) na ml.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Propylénglykol

Tento liek obsahuje 7 mg propylénglykolu (E1520) na ml.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a induktory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil C_{max} (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Flukloxacilín

Flukloxacilín (induktor CYP450) môže znížiť plazmatické koncentrácie posakonazolu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a flukloxacilínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenzu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií. Podávanie opakovaných dávok fosamprenaviru (700 mg dvakrát denne počas 10 dní) znížilo $C_{\max}$ posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (prvý deň 200 mg jedenkrát denne, druhý deň 200 mg dvakrát denne, potom 400 mg dvakrát denne počas 8 dní) o 21 % a AUC o 23 %. Nie je známy účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa fosamprenavir podáva s ritonavírom.

Fenytoín

Fenytoín (200 mg jedenkrát denne) znížil $C_{\max}$ posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Antagonisty H_2 -receptorov a inhibítory protónovej pumpy

Pri súbežnom užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H_2 -receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky. Pri súbežnom užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H_2 -receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozícií substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať opatrne a dávku substrátu CYP3A4 bude možno treba znížiť. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4 podávanými perorálne, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie môžu byť spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie a podľa potreby upraviť dávku. Niektoré interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých sa pozorovala vyššia expozícia posakonazolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala rovnaká dávka. Účinok posakonazolu na substráty CYP3A4 by u pacientov mohol byť trochu nižší, ako účinok pozorovaný u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa očakáva, že medzi jednotlivými pacientmi sa bude líšiť v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Účinok súbežného podávania posakonazolu na plazmatické hladiny substrátov CYP3A4 sa tiež môže líšiť u jednotlivého pacienta.

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozyd, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4)

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a k zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námeľové alkaloidy

Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námeľových alkaloidov (ergotamín a dihydroergotamín), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námeľových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reduktázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvastatín)

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reduktázy ukončiť, pretože zvýšené hladiny sa spájajú s rabdomyolýzou (pozri časť 4.3).

Alkaloidy z rodu Vinca

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxite a ďalším závažným nežiaducim reakciám. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, preto vyhradíte pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby.

Rifabutin

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj vyššie uvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napr. uveitída).

Sirolimus

Podávanie opakovaných dávok posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým osobám zvýšilo $C_{\max}$ sirolimu (jednorazová dávka 2 mg) priemerne 6,7-násobne a AUC 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude variabilný v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť vždy, keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom značne znížiť a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávky sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentráciou a AUC sirolimu. V dôsledku toho môžu minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné docieľiť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a má sa venovať zvýšená pozornosť klinickým prejavom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil $C_{\max}$ takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili klinicky významné interakcie, ktoré viedli k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má znížiť (napr. na asi jednu tretinu súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku takrolimu upraviť podľa potreby.

Inhibitory HIV proteázy

Keďže inhibitory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovirových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo

forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonaviirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa $C_{\max}$ atazanavirom u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonaviirom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšil posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo podávanie opakovanej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil $C_{\max}$ intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili $C_{\max}$ perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predĺžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3 – 4 hodín na 8 – 10 hodín.

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávky, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín)

Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciového kanála.

Digoxín

Podávanie iných azolov sa spájalo so zvýšením hladín digoxínu. Posakonazol preto môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu, a je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili koncentrácie glukózy. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Vzhľadom na to, že ATRA je metabolizovaná hepatálnymi enzýmami CYP450, predovšetkým CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu a spôsobiť zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas dní nasledujúcich po liečbe je potrebné sledovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa majú zvážiť vhodné úpravy dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s podávaním 400 mg samotného venetoklaxu, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxom 50 mg a 100 mg počas 7 dní u 12 pacientov zvýšilo $C_{\max}$ venetoklaxu 1,6-násobne a 1,9-násobne a AUC venetoklaxu 1,9-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pozri SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí nie je známe.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Posakonazol sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do materského mlieka u ľudí sa neskúmalo. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (3,4-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,6-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri používaní posakonazolu hlásili niektoré nežiaduce reakcie (napr. závrat, somnolencia atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidiel/obsluhu strojov, je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti sa získali najmä v štúdiách s perorálnou suspenziou.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentráta na infúzny roztok

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentráta na infúzny roztok sa hodnotila u 115 pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov na použitie v rámci profylaxie.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby boli zvýšená alanínaminotrasferáza (2,6 %), zvýšená aspartátaminotrasferáza (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie hlásené v klinických štúdiách a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh*

Poruchy krvi a lymfatického systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	neutropénia trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopénická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Časté: Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy Menej časté: Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému Časté: Menej časté: Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka Menej časté: Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu Zriedkavé:	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté: Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev Časté: Menej časté: Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté: Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Menej časté:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst

Zriedkavé:	gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	zvyšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT)
Menej časté:	hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene
Zriedkavé:	zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	vyrážka, pruritus
Menej časté:	ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie
Zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Neznáme:	fotosenzitívna reakcia [§]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Zriedkavé:	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	porucha menštruácie
Zriedkavé:	bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté:	edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice
Zriedkavé:	edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, koncentrácii na infúzny roztok a gastrorezistentnom prášku a vehikule na perorálnu suspenziu.

[§] Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním posakonazolom vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu.

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili

u pacientov dostávajúcích nižšie dávky. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. V prípade predávkovania posakonazolom nie je k dispozícii žiadna špeciálna liečba. Môže sa zväžiť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

K dispozícii sú nasledujúce *in vitro* údaje, ich klinický význam však nie je známy. V sledovacej štúdii s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pre druhy *Mucorales* (n = 81); 2 mg/l pre *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65); 0,5 mg/l pre *Exophiala dermatitidis* (n = 15) a 1 mg/l pre *Purpureocillium lilacinum* (n = 21).

Rezistencia

Identifikovali sa klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre posakonazol a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

Používanie kombinovanej antimykotickej liečby by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

Klinická skúsenosť

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentráta na infúzny roztok

Farmakokinetika a bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentráta na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu sa hodnotili u 115 pediatrických osôb vo veku 2 až menej ako 18 rokov v nerandomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii so sekvenčnou

eskaláciou dávky (štúdia 097). Imunokompromitované pediatrické osoby so známou alebo očakávanou neutropéniou boli vystavené účinku posakonazolu v dávke 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg alebo 6 mg/kg denne (dvakrát denne v 1. deň). Všetkých 115 osôb pôvodne dostávalo posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok počas minimálne 7 dní a 63 osôb prešlo na užívanie gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Priemerné celkové trvanie liečby (posakonazol vo forme koncentrátu na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu) bolo u všetkých liečených osôb 20,6 dní (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov bola stanovená bezpečnosť a účinnosť posakonazolu. Použitie posakonazolu v týchto vekových skupinách je podporené dôkazom z primeraných a dostatočne kontrolovaných štúdií s posakonazolom u dospelých, farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi z pediatrických štúdií a populačným farmakokinetickým modelovaním (pozri časť 5.2). V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s použitím posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť Noxafilu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG zozbierané počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu je približne 83 %. Podanie posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku nemalo u dospelých žiadny významný vplyv na AUC a viedlo k miernemu (23 % až 41 %) zníženiu C_{max} . Na základe populačného farmakokinetického modelu sa u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov neidentifikoval žiadny významný vplyv jedla na biologickú dostupnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu sa preto môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Pri súbežnom podávaní posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu s liekmi ovplyvňujúcimi pH alebo motilitu žalúdka sa neočakáva výskyt akýchkoľvek významných účinkov na farmakokinetickú expozíciu posakonazolu na základe podobnosti s gastrorezistentnými tabletami.

Na vyhodnotenie vplyvu alkoholu (5, 10, 20 a 40 %) na rozpúšťanie gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu Noxafil sa vykonala *in vitro* štúdia rozpúšťania. Zistilo sa, že posakonazol sa z gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu Noxafil uvoľňuje rýchlejšie za prítomnosti alkoholu *in vitro*, čo môže mať vplyv na jeho charakteristiky oneskoreného uvoľňovania.

Distribúcia

Posakonazol má na základe populačného FK modelovania u pediatrických osôb dostávajúcich liekové formy IV alebo PFS centrálny distribučný objem 112 l (5,2 % RSE). Posakonazol sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibítory enzýmov CYP450 ovplyvňovali jeho koncentrácie. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky.

Eliminácia

Posakonazol sa na základe populačného FK modelovania u pediatrických osôb dostávajúcich IV alebo PFS eliminuje pomaly s priemerným klírensom 4,7 l/h (3,9 % RSE) a zodpovedajúcim polčasom ($t_{1/2}$) 24 hodín. Po podaní ^{14}C -posakonazolu sa rádioaktívne značená dávka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa pri podávaní jedenkrát denne (dvakrát denne v 1. deň) u pediatrických osôb dostávajúcich PFS dosiahnu do 7 dní.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Deti (< 18 rokov)

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu a predikujúceho expozície u pediatrických pacientov sa pri odporúčanej dávke posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu dosiahne približne u 90 % pacientov cieľová expozícia v podobe priemernej koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave (C_{av}) približne 1 200 ng/ml a $C_{av} \geq 500$ ng/ml. Simulácie s využitím populačného farmakokinetického modelu predikujú $C_{av} \geq 500$ ng/ml u 90 % pediatrických pacientov s hmotnosťou minimálne 40 kg po podaní dávky posakonazolu vo forme gastrorezistentných tabliet určenej pre dospelých (300 mg dvakrát denne v 1. deň a 300 mg jedenkrát denne od 2. dňa).

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientov naznačuje, že vek, pohlavie, porucha funkcie obličiek a etnická príslušnosť nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní posakonazolu sa pozorovali účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Tlmivé účinky na nadobličky sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiacov dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdii u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

V predklinickej štúdii s intravenóznym podávaním posakonazolu u veľmi mladých psov (dávkaných od 2 – 8 týždňov veku) sa u liečených zvierat v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozoroval zvýšený výskyt zväčšenia mozgovej komory. Medzi kontrolnými a liečenými zvieratami sa po následnom 5-mesačnom období bez liečby nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte zväčšenia mozgovej komory. U psov s týmto nálezom sa nezistili žiadne neurologické, behaviorálne alebo vývojové abnormality a podobný nález na mozgu sa nepozoroval pri perorálnom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 4 dní až 9 mesiacov) ani pri intravenóznom podávaní

posakonazolu mladým psom (vo veku 10 týždňov až 23 týždňov). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,5-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 8,5-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

acetátosukcinát hypromelózy

Vehikulum

čistená voda

glycerol (E422)

metyl-parahydroxybenzoát (E218)

propyl-parahydroxybenzoát

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

bezvodá kyselina citrónová (E330)

xantánová guma (E415)

citrónan sodný (E331)

sodná soľ sacharínu (E954)

mikrokryštalická celulóza

sodná soľ karmelózy

fosforečnan sodný karagénan-sulfátu vápenatého (E407)

roztok sorbitolu (E420)

sorbát draselný (E202)

aróma bobuľovo-citrusová sladká obsahujúca propylénglykol (E1520), vodu, prírodnú a umelú arómu protipenivá emulzia Af obsahujúca polyetylénglykol (E1521), oktametylcyklotetrasiloxán, dekametylcyklopentasiloxán a poly(oxy-1,2-etándiyl), .alfa.-(1-oxooktadecyl)-.omega.-hydroxy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii: 30 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu sa dodáva ako balenie obsahujúce:

Balenie 1: Súprava obsahujúca 8 detských bezpečnostných vreciek na jednorazové použitie (PET/hliník/LLDPE), dve 3 ml (zelené) striekačky so zárezom v špičke, dve 10 ml (modré) striekačky so zárezom v špičke, dva poháriky na prípravu, jednu 473 ml fľašu s vehikulom (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou fóliou a jeden adaptér na fľašu s vehikulom.

Balenie 2: Škatuľa so šiestimi 3 ml (zelenými) a šiestimi 10 ml (modrými) striekačkami so zárezom v špičke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Úplné podrobnosti týkajúce sa prípravy a podávania gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu možno nájsť v príručke s pokynmi na použitie, ktorá je súčasťou súpravy. Rodičov a/alebo opatrovateľov je potrebné poučiť, aby si pred prípravou a podávaním Noxafilu gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu prečítali príručku s pokynmi na použitie.

Každé vrecko na jednorazové použitie obsahuje 300 mg posakonazolu, ktorý sa suspenduje v 9 ml vehikula tak, aby vzniklo celkovo 10 ml suspenzie s konečnou koncentráciou približne 30 mg/ml.

Poznámka: Na prípravu Noxafilu sa má použiť IBA vehikulum dodávané v súprave.

Poznámka: Aby sa zabezpečilo podanie správnej dávky, na prípravu a podávanie sa majú použiť IBA dodávané striekačky so zárezom v špičke. Úprava striekačky so zárezom v špičke zabraňuje zhlukovaniu suspenzie počas prípravy a podávania.

Na podanie Noxafilu enterálnou výživovou sondou sa má použiť striekačka so zárezom v špičke dodávaná v súprave. Veľkosť enterálnej výživovej sondy sa má zvoliť na základe charakteristík pacienta. Použite vhodnú enterálnu výživovaciu sondu na základe materiálu sondy podľa nasledujúcej tabuľky.

Druh	Materiál sondy	Veľkosť sondy
Gastrická sonda	polyuretán	16 Fr alebo väčšia
	silikón	14 Fr alebo väčšia
Nazogastrická sonda	PVC*	12 Fr alebo väčšia
	polyuretán	12 Fr alebo väčšia

*PVC – polyvinylchlorid

Aby sa zabezpečilo podanie Noxafilu a na vyčistenie sondy sa má sonda opätovne prepláchnuť minimálne 10 ml vody.

Po podaní potrebného objemu sa zvyšná suspenzia v poháriku na prípravu nesmie opätovne použiť a musí sa zlikvidovať.

Dávka sa má podať perorálne v priebehu 30 minút od zmiešania.

Všetok nepoužitý liek, vehikulum alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj roztok glukózy, benzoát sodný (E211), benzylalkohol, propylénglykol (E1520).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna 105 ml fľaša perorálnej suspenzie.
Odmerná lyžička

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Perorálna suspenzia a tablety Noxafil NIE sú zameniteľné.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Akýkoľvek zvyšok lieku sa má po štyroch týždňoch po otvorení fľaše zlikvidovať. Dátum
otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Noxafil perorálna suspenzia

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj roztok glukózy, benzoát sodný (E211), benzylalkohol, propylénglykol (E1520).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

105 ml
perorálna suspenzia

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po 4 týždňoch zlikvidujte. Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

24 gastrorezistentných tabliet
96 gastrorezistentných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

Perorálna suspenzia a tablety Noxafil NIE sú zameniteľné.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

noxafil tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety
posakonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Noxafil 300 mg koncentrát na infúzny roztok
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg posakonazolu.
Každý ml obsahuje 18 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ sulfobutyléter-betacyklodextrínu (SBECD), edetan disodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH), voda na injekcie.
Pre viac informácií pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po zriedení.
Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/004 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Noxafil 300 mg sterilný koncentrát
posakonazol
Intravenózne použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrečko obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonštitúcii má gastrorezistentná perorálna suspenzia koncentráciu približne 30 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rekonštituovaný liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát, propylénglykol (E1520) a roztok sorbitolu (E420). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu

Táto škatuľa obsahuje balenie (balenie 1) s: 8 vreckami, dvoma 3 ml a dvoma 10 ml striekačkami so zárezom v špičke, dvoma pohárikmi na prípravu, jednou fľašou s vehikulom a jedným adaptérom na fľašu; a balenie (balenie 2) s: náhradnými šiestimi 3 ml a šiestimi 10 ml striekačkami so zárezom v špičke.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu **NIE** je zameniteľný s perorálnou suspenziou Noxafil.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Po rekonštitúcii: gastrozistentná perorálna suspenzia sa musí použiť v priebehu 30 minút.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

noxafil 300 mg prášok na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – Balenie 1 (z 2) (BEZ BLUE BOXU)

NOXAFIL 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu
posakonazol

Balenie 1 (z 2)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonštitúcii má gastrorezistentná perorálna suspenzia koncentráciu približne 30 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rekonštituovaný liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát, propylénglykol (E1520) a roztok sorbitolu (E420). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu

Toto balenie obsahuje: 8 vreciek, dve 3 ml a dve 10 ml striekačky so zárezom v špičke, dva poháriky na prípravu, jednu fľašu s vehikulom a jeden adaptér na fľašu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a príručku.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu **NIE** je zameniteľný s perorálnou suspenziou Noxafil.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Po rekonštitúcii: gastrozistentná perorálna suspenzia sa musí použiť v priebehu 30 minút.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

noxafil 300 mg prášok na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA VRECKU pre NOXAFIL 300 mg gastrorezistentný prášok na perorálnu suspenziu**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok na perorálnu suspenziu
posakonazol

perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a príručku.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK na fľaši s VEHIKULOM na použitie s Noxafil 300 mg gastrorezistentným práškom na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

Vehikulum pre Noxafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát, propylénglykol (E1520) a roztok sorbitolu (E420). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

473 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepať.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a príručku.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU) – Balenie 2 (z 2) – ĎALŠIE STRIEKAČKY na použitie s Noxafil gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

Na použitie iba so súpravou **Noxafil 300 mg** gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu

Balenie 2 (z 2)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Táto škatuľa obsahuje šesť 3 ml a šesť 10 ml samostatne zabalených perorálnych dávkovacích striekačiek so zárezom v špičke

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Prečítajte si príručku s pokynmi dodávanú v súprave Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neaplikovateľné.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Noxafil 40 mg/ml perorálna suspenzia posakonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Noxafil
3. Ako užívať Noxafil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Noxafil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa

Noxafil obsahuje liečivo nazývané posakonazol. To patrí do skupiny liekov nazývaných „antimykotiká“. Používa sa na predchádzanie a na liečbu mnohých rôznych hubových infekcií.

Tento liek účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov húb, ktoré môžu spôsobiť infekcie.

Noxafil sa môže používať u dospelých na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií, ak ostatné lieky proti hubovým infekciám neúčinkovali alebo ak ste ich museli prestať užívať:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi amfotericínom B alebo itraconazolom alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B alebo ak sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami vyvolávajúcimi ochorenia známe ako „chromoblastomycóza“ a „mycetóm“, ktoré sa nezlepšili počas liečby itraconazolom alebo ak sa liečba itraconazolom musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubou nazývanou *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich liekov: amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie v ústach alebo v oblasti hrdla (známe ako „afty“) spôsobené kvasinkami nazývanými *Candida*, ktoré sa predtým neliečili.

Tento liek sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u dospelých, u ktorých je vysoké riziko vzniku hubovej infekcie, ako sú napr.:

- pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém z dôvodu podstupovania chemoterapie pri „akútnej myeloblastovej leukémii“ (AML) alebo „myelodysplastických syndrómoch“ (MDS);
- pacienti, ktorí podstupujú „liečbu vysokými dávkami imunosupresívnych liekov“ (liečba znižujúca obranyschopnosť tela) po „transplantácii krvotvorných kmeňových buniek“ (HSCT).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Noxafil

Neužívajte Noxafil

- ak ste alergický na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate: terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozyd, halofantrín, chinidín, akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín alebo „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín;
- ak ste práve začali užívať venetoklax alebo vám pomaly zvyšujú dávku venetoklaxu na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Viac informácií, vrátane informácií týkajúcich sa iných liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Noxafilom, si pozrite v časti „Iné lieky a Noxafil“ nižšie.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Noxafil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali alergickú reakciu na iný liek proti hubovej infekcii, ako napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol alebo vorikonazol;
- máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou. Môže byť potrebné, aby vám počas užívania tohto lieku urobili vyšetrenia krvi;
- sa u vás vyvinula silná hnačka alebo vracanie, pretože tieto stavy môžu znižovať účinnosť tohto lieku;
- máte neobvyklú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval;
- máte slabosť srdcového svalu alebo zlyhávanie srdca;
- máte veľmi pomalý tlkot srdca;
- máte poruchu srdcového rytmu;
- máte akýkoľvek problém s hladinami draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi;
- užívate vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (lieky používané na liečbu rakoviny);
- užívate venetoklax (liek používaný na liečbu rakoviny).

Počas liečby sa vyhýbajte slnečnému žiareniu. Je dôležité zakrývať časti pokožky vystavené slnku ochranným odevom a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF), pretože môže dôjsť k zvýšenej citlivosti pokožky na slnečné UV žiarenie.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Ak sa u vás počas užívania Noxafilu objaví silná hnačka alebo vracanie, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, pretože to môže spôsobiť, že liek prestane správne účinkovať. Viac informácií si pozrite v časti 4.

Deti

Noxafil perorálna suspenzia sa nesmie používať u detí a dospievajúcich (vo veku 17 rokov a mladších).

Iné lieky a Noxafil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Noxafil neužívajte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich:

- terfenadín (používa sa na liečbu alergií);
- astemizol (používa sa na liečbu alergií);

- cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov);
- pimizid (používa sa na liečbu príznakov Tourettevej choroby a duševnej choroby);
- halofantrín (používa sa na liečbu malárie);
- chinidín (používa sa na liečbu neobvyklého srdcového rytmu);

Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi vážnym zmenám vo vašom srdcovom rytme.

- akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín, používané na liečbu migrén. Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prietoku krvi vo vašich prstoch na ruke alebo na nohe a môže spôsobiť ich poškodenie;
- „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu;
- venetoklax pri používaní na začiatku liečby typu rakoviny, chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ďalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas užívania Noxafilu. Okrem liekov vymenovaných vyššie existujú ďalšie lieky, ktoré so sebou nesú riziko problémov s rytmom, ktoré môže byť väčšie, ak sa užívajú s Noxafilom. Uistite sa, prosím, že ste vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré užívate (viazané na lekársky predpis alebo nie).

Niektoré lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Noxafilu zvyšovaním množstva Noxafilu v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť Noxafilu znižovaním množstva Noxafilu v krvi:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak už užívate rifabutín, bude potrebné, aby vám urobili vyšetrenie krvi a bude potrebné, aby ste si všimli niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo primidón (používajú sa na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV;
- flukloxacilín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií);
- lieky používané na zníženie tvorby žalúdočnej kyseliny, ako sú cimetidín a ranitidín alebo omeprazol a podobné lieky, ktoré sa nazývajú inhibítory protónovej pumpy.

Noxafil môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (používajú sa na liečbu rakoviny);
- venetoklax (používa sa na liečbu rakoviny);
- cyklosporín (používa sa počas transplantácie alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantácie alebo po ňom);
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií);
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteázy (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom);
- midazolam, triazolam, alprazolam alebo ďalšie „benzodiazepíny“ (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov);
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín alebo ďalšie „blokátory vápnikového kanála“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku);
- digoxín (používa sa na liečbu zlyhávania srdca);
- glipizid alebo ďalšie „deriváty sulfonylmočoviny“ (používajú sa na liečbu vysokej hladiny cukru v krvi);
- kyselina all-*trans* retinová (ATRA), nazývaná aj tretinoín (používa sa na liečbu niektorých rakovín krvi).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Noxafil a jedlo a nápoje

Posakonazol sa má vždy, keď je to možné, užívať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom nápoji, aby sa zlepšilo jeho vstrebávanie (pozri časť 3 „Ako užívať Noxafil“). O vplyve alkoholu na posakonazol nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Neužívajte Noxafil, ak ste tehotná, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak počas užívania Noxafilu otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Počas užívania Noxafilu nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že sa malé množstvá môžu dostať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania Noxafilu môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať rozmazané videnie, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte akékoľvek nástroje ani neobsluhujte akékoľvek stroje a kontaktujte svojho lekára.

Noxafil obsahuje glukózu

Noxafil obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Noxafil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Noxafil obsahuje benzoát sodný

Tento liek obsahuje 10 mg benzoátu sodného (E211) v 5 ml suspenzie.

Noxafil obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje až do 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenzie. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Noxafil obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje až do 24,75 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.

3. Ako užívať Noxafil

Nezamieňajte perorálnu suspenziu Noxafil a tablety Noxafil alebo gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu Noxafil bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom, pretože to môže viesť k nedostatočnej účinnosti alebo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár bude sledovať vašu odpoveď na liečbu a váš stav, aby určil, ako dlho vám treba podávať Noxafil a či je potrebné zmeniť vašu dennú dávku.

Tabuľka uvedená nižšie zobrazuje odporúčanú dávku a trvanie liečby, ktoré závisia od typu infekcie, ktorú máte a váš lekár ich môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s vaším lekárom si sami neupravujte svoju dávku ani nemeňte svoj liečebný režim.

Vždy, keď je to možné, posakonazol užívajte počas alebo okamžite po jedle alebo výživovom nápoji.

Indikácia	Odporúčaná dávka a dĺžka liečby
Liečba odolných hubových infekcií (<i>invazívnej aspergilózy, fuzariózy, chromoblastomykózy/mycetómu, kokcidiodomykózy</i>)	Odporúčaná dávka je 200 mg (jedna 5 ml lyžička) a užíva sa štyrikrát denne. Ak vám to odporučil váš lekár, môžete prípadne užívať 400 mg (dve 5 ml lyžičky) dvakrát denne, za predpokladu, že ste schopný užiť obe dávky počas alebo po jedle alebo výživovom nápoji.
Prvotná liečba áft	Prvý deň liečby užite 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) jedenkrát. Po prvom dni užívajte 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denne.
Prevenca závažných hubových infekcií	Užívajte 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) trikrát denne.

Ak užijete viac Noxafilu, ako máte

Ak sa obávate, že ste užili príliš veľa lieku, ihneď kontaktujte vášho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak zabudnete užiť Noxafil

Ak ste vynechali dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete a potom pokračujte ako predtým. Ak je však už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, užite ju ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:

- nauzea alebo vracanie (pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť), hnačka,
- prejavy problémov s pečeňou – zahŕňajú zožltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč alebo svetlú stolicu, nevoľnosť bez akéhokoľvek dôvodu, problémy so žalúdkom, stratu chuti do jedla alebo nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ktoré sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- alergická reakcia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena v hladine solí vo vašej krvi, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znecitlivenie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,

- nízke hladiny horčíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- vysoký krvný tlak,
- strata chuti do jedla, bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, plynatosť, sucho v ústach, zmeny vnímania chuti,
- pálenie záhy (pocit pálenia v hrudníku, stúpajúci do hrdla),
- nízky počet „neutrofilov“, typ bielych krviniek (neutropénia) - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií a môže sa prejavovať vo vyšetreniach krvi,
- horúčka,
- pocit slabosti, závratu, únavy alebo ospalosti,
- vyrážka,
- svrbenie,
- zápcha,
- nepríjemné pocity v oblasti konečníka.

Menej časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- anémia - prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, pocit únavy alebo závratu, dýchavičnosť alebo bledý vzhľad a nízku hladinu hemoglobínu, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejaví vo vyšetreniach krvi - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- vysoký počet „eozinofilov“, typ bielych krviniek (eozinofília) – môže to nastať, ak máte zápal,
- zápal krvných ciev,
- problémy so srdcovým rytmom,
- kŕče (záchvaty),
- poškodenie nervov (neuropatia),
- neobvyklý rytmus srdca - prejaví sa na zázname srdca (EKG), búšenie srdca, pomalý alebo rýchly tlkot srdca, vysoký alebo nízky krvný tlak,
- nízky krvný tlak,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- prerušenie zásobovania sleziny kyslíkom (infarkt sleziny) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- závažné problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú vylučovanie väčšieho alebo menšieho objemu moču, ktorý je odlišnej farby ako zvyčajne,
- vysoké hladiny kreatinínu v krvi - prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- kašeľ, štikútanie,
- krvácania z nosa,
- silná ostrá bolesť hrudníka pri nádychu (pleuritická bolesť),
- opuch lymfatických uzlín (lymfadenopatia),
- zníženie vnímania citlivosti, najmä na pokožke,
- tras,
- vysoké alebo nízke hladiny cukru v krvi,
- rozmazané videnie, citlivosť na svetlo,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- vriedky v ústach,
- triaška, celkový pocit choroby,
- bolesť, bolesť chrbta alebo bolesť krku, bolesť v rukách alebo nohách,
- zadržiavanie vody (opuch),
- problémy s menštruáciou (neobvyklé krvácanie z pošvy),
- neschopnosť spať (nespavosť),
- úplná alebo čiastočná neschopnosť rozprávať,
- opuch úst,
- neobvyklé sny alebo ťažkosti so spánkom,
- problémy s koordináciou alebo rovnováhou,
- zápal sliznice,
- upchatý nos,

- ťažkosti s dýchaním,
- nepríjemný pocit v hrudníku,
- pocit nafúknutia,
- mierna až silná nevoľnosť, vracanie, kŕče a hnačka, zvyčajne zapríčinené vírusom, bolesť žalúdka,
- grganie,
- pocit nervozity.

Zriedkavé: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal pľúc - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti a tvorbu sfarbeného hlienu,
- vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach (pľúcna hypertenzia), môže to spôsobiť závažné poškodenie vašich pľúc a srdca,
- problémy s krvou, ako napr. nezvyčajné zrážanie krvi alebo predĺžený čas krvácania,
- závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože,
- problémy s duševným zdravím, ako napr. počutie hlasov a videnie vecí, ktoré nie sú skutočné,
- mdloba,
- problémy s myslením alebo rozprávaním, trhavé pohyby, najmä v rukách, ktoré nie je možné ovládať,
- cievna mozgová príhoda - prejavy zahŕňajú bolesť, slabosť, znecitlivenie alebo brnenie v končatinách,
- slepá alebo tmavá škvrna vo vašom zornom poli,
- zlyhávajúce srdce alebo srdcový infarkt, ktorý môže viesť k zástave srdca a smrti, problémy so srdcovým rytmom s náhlou smrťou,
- krvné zrazeniny vo vašich nohách (trombóza hĺbkových žíl) - prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť alebo opuch nôh,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach (pľúcna embólia) - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti alebo bolesť pri dýchaní,
- krvácanie do žalúdka alebo čreva - prejavy zahŕňajú vracanie krvi alebo vylučovanie krvi stolicou,
- nepriechodnosť čreva (intestinálna obštrukcia), najmä v časti nazývanej „ileum“. Nepriechodnosť bude brániť prechodu obsahu vášho čreva do spodnej časti čreva - prejavy zahŕňajú pocit nafúknutia, vracanie, silnú zápchu, stratu chuti do jedla a kŕče,
- „hemolyticko-uremický syndróm“, pri ktorom sa rozpadávajú červené krvinky (hemolýza), ku ktorému môže dôjsť so zlyhaním obličiek alebo bez neho,
- „pancytopénia“, nízky počet všetkých krviniek (červené a biele krvinky a krvné doštičky), čo sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- veľké purpurové fľaky na koži (trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre alebo jazyka,
- depresia,
- dvojité videnie,
- bolesť prsníka,
- nedostatočná činnosť nadobličiek – môže to spôsobiť slabosť, únavu, stratu chuti do jedla, zmenu farby pokožky,
- nedostatočná činnosť podmozgovej žľazy – môže to spôsobiť nízke hladiny niektorých hormónov v krvi, ktoré majú vplyv na funkciu mužských alebo ženských pohlavných orgánov,
- problémy so sluchom,
- pseudoaldosteronizmus, ktorý spôsobuje vysoký krvný tlak s nízkou hladinou draslíka (prejaví sa vo vyšetrení krvi).

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- niektorí pacienti tiež hlásili, že sa po užití Noxafilu cítili zmätení,
- začervenanie kože.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Noxafil

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajte v mrazničke.

Ak vám vo fľaši zostala suspenzia dlhšie ako štyri týždne po prvom otvorení fľaše, nesmiete ju použiť. Fľašu obsahujúcu akýkoľvek zvyšok suspenzie vráťte, prosím, vášmu lekárnikovi.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Noxafil obsahuje

- Liečivo v Noxafile je posakonazol. Každý mililiter perorálnej suspenzie obsahuje 40 miligramov posakonazolu.
- Ďalšie zložky v suspenzii sú polysorbát 80, simetikón, benzoát sodný (E211), dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, glycerol, xantánová guma, roztok glukózy, oxid titaničitý (E171), umelá čerešňová aróma obsahujúca benzylalkohol a propylénglykol (E1520) a čistená voda.

Ako vyzerá Noxafil a obsah balenia

Noxafil je biela perorálna suspenzia s čerešňovou arómou balená v množstve 105 ml vo fľašiach z jantárového skla. S každou fľašou sa dodáva odmerná lyžička na odmeranie 2,5 a 5 ml dávok perorálnej suspenzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Noxafil 100 mg gastrorezistentné tablety posakonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Noxafil
3. Ako užívať Noxafil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Noxafil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa

Noxafil obsahuje liečivo nazývané posakonazol. To patrí do skupiny liekov nazývaných „antimykotiká“. Používa sa na predchádzanie a na liečbu mnohých rôznych hubových infekcií.

Tento liek účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov húb, ktoré môžu spôsobiť infekcie.

Noxafil sa môže používať u dospelých na liečbu hubových infekcií spôsobených hubami zo skupiny *Aspergillus*.

Noxafil sa môže používať u dospelých a detí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi amfotericínom B alebo itraconazolom alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B alebo ak sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami vyvolávajúcimi ochorenia známe ako „chromoblastomycóza“ a „mycetóm“, ktoré sa nezlepšili počas liečby itraconazolom alebo ak sa liečba itraconazolom musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubou nazývanou *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich liekov: amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť.

Tento liek sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u dospelých a detí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg, u ktorých je vysoké riziko vzniku hubovej infekcie, ako sú napr.:

- pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém z dôvodu podstupovania chemoterapie pri „akútnej myeloblastovej leukémii“ (AML) alebo „myelodysplastických syndrómoch“ (MDS);

- pacienti, ktorí podstupujú „liečbu vysokými dávkami imunosupresívnych liekov“ (liečba znižujúca obranyschopnosť tela) po „transplantácii krvotvorných kmeňových buniek“ (HSCT).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Noxafil

Neužívajte Noxafil

- ak ste alergický na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate: terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozyd, halofantrín, chinidín, akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín alebo „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín;
- ak ste práve začali užívať venetoklax alebo vám pomaly zvyšujú dávku venetoklaxu na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Viac informácií, vrátane informácií týkajúcich sa iných liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Noxafilom, si pozrite v časti „Iné lieky a Noxafil“ nižšie.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Noxafil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali alergickú reakciu na iný liek proti hubovej infekcii, ako napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol alebo vorikonazol;
- máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou. Môže byť potrebné, aby vám počas užívania tohto lieku urobili vyšetrenia krvi;
- sa u vás vyvinula silná hnačka alebo vracanie, pretože tieto stavy môžu znižovať účinnosť tohto lieku;
- máte neobvyklú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval;
- máte slabosť srdcového svalu alebo zlyhávanie srdca;
- máte veľmi pomalý tlkot srdca;
- máte poruchu srdcového rytmu;
- máte akýkoľvek problém s hladinami draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi;
- užívate vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (lieky používané na liečbu rakoviny);
- užívate venetoklax (liek používaný na liečbu rakoviny).

Počas liečby sa vyhýbajte slnečnému žiareniu. Je dôležité zakrývať časti pokožky vystavené slnku ochranným odevom a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF), pretože môže dôjsť k zvýšenej citlivosti pokožky na slnečné UV žiarenie.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Ak sa u vás počas užívania Noxafilu objaví silná hnačka alebo vracanie, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, pretože to môže spôsobiť, že liek prestane správne účinkovať. Viac informácií si pozrite v časti 4.

Deti

Noxafil sa nesmie podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Noxafil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Noxafil neužívajte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich:

- terfenadín (používa sa na liečbu alergií);
- astemizol (používa sa na liečbu alergií);
- cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov);
- pimozid (používa sa na liečbu príznakov Tourettevej choroby a duševnej choroby);
- halofantrín (používa sa na liečbu malárie);
- chinidín (používa sa na liečbu neobvyklého srdcového rytmu);

Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi vážnym zmenám vo vašom srdcovom rytme.

- akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín, používané na liečbu migrén. Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prietoku krvi vo vašich prstoch na ruke alebo na nohe a môže spôsobiť ich poškodenie;
- „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu;
- venetoklax pri používaní na začiatku liečby typu rakoviny, chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ďalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas užívania Noxafilu. Okrem liekov vymenovaných vyššie existujú ďalšie lieky, ktoré so sebou nesú riziko problémov s rytmom, ktoré môže byť väčšie, ak sa užívajú s Noxafilom. Uistite sa, prosím, že ste vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré užívate (viazané na lekárske predpis alebo nie).

Niektoré lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Noxafilu zvyšovaním množstva Noxafilu v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť Noxafilu znižovaním množstva Noxafilu v krvi:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak už užívate rifabutín, bude potrebné, aby vám urobili vyšetrenie krvi a bude potrebné, aby ste si všimli niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo primidón (používajú sa na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV;
- flukloxacilín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií).

Noxafil môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (používajú sa na liečbu rakoviny);
- venetoklax (používa sa na liečbu rakoviny);
- cyklosporín (používa sa počas transplantácie alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantácie alebo po ňom);
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií);
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteázy (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom);
- midazolam, triazolam, alprazolam alebo ďalšie „benzodiazepíny“ (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov);
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín alebo ďalšie „blokátory vápnikového kanála“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku);
- digoxín (používa sa na liečbu zlyhávania srdca);
- glipizid alebo ďalšie „deriváty sulfonylmočoviny“ (používajú sa na liečbu vysokej hladiny cukru v krvi);

- kyselina all-*trans* retinová (ATRA), nazývaná aj tretinoín (používa sa na liečbu niektorých rakovín krvi).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Neužívajte Noxafil, ak ste tehotná, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak počas užívania Noxafilu otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Počas užívania Noxafilu nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že sa malé množstvá môžu dostať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania Noxafilu môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať rozmazané videnie, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte akékoľvek nástroje ani neobsluhujte akékoľvek stroje a kontaktujte svojho lekára.

Noxafil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Noxafil

Nezamieňajte tablety Noxafil a perorálnu suspenziu Noxafil bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom, pretože to môže viesť k nedostatočnej účinnosti alebo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

Zvyčajná dávka je 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne počas prvého dňa, následne potom 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne.

Dĺžka liečby môže závisieť od typu infekcie, ktorú máte a váš lekár ju môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s vaším lekárom si sami neupravujte svoju dávku ani nemeňte svoj liečebný režim.

Užívanie tohto lieku

- Tabletú prehltajte vcelku a zapite ju vodou.
- Tabletú nedrviť, nežuť, nerozlamujte ani nerozpúšťajte.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Noxafilu, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa Noxafilu, porozprávajte sa s lekárom alebo ihneď choďte do nemocnice.

Ak zabudnete užiť Noxafil

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete.
- Ak je však už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte a vráťte sa k vášmu pravidelnému režimu.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:

- nauzea alebo vracanie (pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť), hnačka,
- prejavy problémov s pečeňou – zahŕňajú zožltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč alebo svetlú stolicu, nevoľnosť bez akéhokoľvek dôvodu, problémy so žalúdkom, stratu chuti do jedla alebo nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ktoré sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- alergická reakcia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena v hladine solí vo vašej krvi, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znecitlivenie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- nízke hladiny horčíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- vysoký krvný tlak,
- strata chuti do jedla, bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, plynatosť, sucho v ústach, zmeny vnímania chuti,
- pálenie záhy (pocit pálenia v hrudníku, stúpajúci do hrdla),
- nízky počet „neutrofilov“, typ bielych krviniek (neutropénia) - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií a môže sa prejavíť vo vyšetreniach krvi,
- horúčka,
- pocit slabosti, závratu, únavy alebo ospalosti,
- vyrážka,
- svrbenie,
- zápcha,
- nepríjemné pocity v oblasti konečníka.

Menej časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- anémia - prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, pocit únavy alebo závratu, dýchavičnosť alebo bledý vzhľad a nízku hladinu hemoglobínu, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejaví vo vyšetreniach krvi - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- vysoký počet „eozinofilov“, typ bielych krviniek (eozinofília) – môže to nastať, ak máte zápal,
- zápal krvných ciev,
- problémy so srdcovým rytmom,

- kŕče (záchvaty),
- poškodenie nervov (neuropatia),
- neobvyklý rytmus srdca - prejaví sa na zázname srdca (EKG), búšenie srdca, pomalý alebo rýchly tlkot srdca, vysoký alebo nízky krvný tlak,
- nízky krvný tlak,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- prerušenie zásobovania sleziny kyslíkom (infarkt sleziny) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- závažné problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú vylučovanie väčšieho alebo menšieho objemu moču, ktorý je odlišnej farby ako zvyčajne,
- vysoké hladiny kreatinínu v krvi - prejaví sa vo vyšetreniach krvi,
- kašeľ, štikútanie,
- krvácania z nosa,
- silná ostrá bolesť hrudníka pri nádychu (pleuritická bolesť),
- opuch lymfatických uzlín (lymfadenopatia),
- zníženie vnímania citlivosti, najmä na pokožke,
- tras,
- vysoké alebo nízke hladiny cukru v krvi,
- rozmazané videnie, citlivosť na svetlo,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- vriedky v ústach,
- triaška, celkový pocit choroby,
- bolesť, bolesť chrbta alebo bolesť krku, bolesť v rukách alebo nohách,
- zadržiavanie vody (opuch),
- problémy s menštruáciou (neobvyklé krvácanie z pošvy),
- neschopnosť spať (nespavosť),
- úplná alebo čiastočná neschopnosť rozprávať,
- opuch úst,
- neobvyklé sny alebo ťažkosti so spánkom,
- problémy s koordináciou alebo rovnováhou,
- zápal sliznice,
- upchatý nos,
- ťažkosti s dýchaním,
- nepríjemný pocit v hrudníku,
- pocit nafúknutia,
- mierna až silná nevoľnosť, vracanie, kŕče a hnačka, zvyčajne zapríčinené vírusom, bolesť žalúdka,
- grganie,
- pocit nervozity.

Zriedkavé: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal pľúc - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti a tvorbu sfarbeného hlienu,
- vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach (pľúcna hypertenzia), môže to spôsobiť závažné poškodenie vašich pľúc a srdca,
- problémy s krvou, ako napr. nezvyčajné zrážanie krvi alebo predĺžený čas krvácania,
- závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože,
- problémy s duševným zdravím, ako napr. počutie hlasov a videnie vecí, ktoré nie sú skutočné,
- mdloba,
- problémy s myslením alebo rozprávaním, trhavé pohyby, najmä v rukách, ktoré nie je možné ovládať,
- cievna mozgová príhoda - prejavy zahŕňajú bolesť, slabosť, znecitlivenie alebo brnenie v končatinách,
- slepá alebo tmavá škvrna vo vašom zornom poli,
- zlyhávajúce srdce alebo srdcový infarkt, ktorý môže viesť k zástave srdca a smrti, problémy so srdcovým rytmom s náhlou smrťou,

- krvné zrazeniny vo vašich nohách (trombóza hlbkových žíl) - prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť alebo opuch nôh,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach (pľúcna embólia) - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti alebo bolesť pri dýchaní,
- krvácanie do žalúdka alebo čreva - prejavy zahŕňajú vracanie krvi alebo vylučovanie krvi stolicou,
- nepriechodnosť čreva (intestinálna obštrukcia), najmä v časti nazývanej „ileum“. Nepriechodnosť bude brániť prechodu obsahu vášho čreva do spodnej časti čreva - prejavy zahŕňajú pocit nafúknutia, vracanie, silnú zápchu, stratu chuti do jedla a kŕče,
- „hemolyticko-uremický syndróm“, pri ktorom sa rozpadávajú červené krvinky (hemolýza), ku ktorému môže dôjsť so zlyhaním obličiek alebo bez neho,
- „pancytopénia“, nízky počet všetkých krviniek (červené a biele krvinky a krvné doštičky), čo sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- veľké purpurové flaky na koži (trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre alebo jazyka,
- depresia,
- dvojité videnie,
- bolesť prsníka,
- nedostatočná činnosť nadobličiek – môže to spôsobiť slabosť, únavu, stratu chuti do jedla, zmenu farby pokožky,
- nedostatočná činnosť podmozgovej žľazy – môže to spôsobiť nízke hladiny niektorých hormónov v krvi, ktoré majú vplyv na funkciu mužských alebo ženských pohlavných orgánov,
- problémy so sluchom,
- pseudoaldosteronizmus, ktorý spôsobuje vysoký krvný tlak s nízkou hladinou draslíka (prejaví sa vo vyšetrení krvi).

Neznáme: častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- niektorí pacienti tiež hlásili, že sa po užití Noxafilu cítili zmätení,
- začervenanie kože.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Noxafil

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Noxafil obsahuje

- Liečivo v Noxafil je posakonazol. Každá tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.
- Ďalšie zložky sú: acetátosukcinát hypromelózy, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza (E463), oxid kremičitý na dentálne použitie, sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Noxafil a obsah balenia

Noxafil gastrorezistentné tablety sú žlté obalené tablety v tvare kapsuly s vyrazeným „100“ na jednej strane, balené v blistroch v škatuliach po 24 (2 x 12) alebo 96 (8 x 12) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 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

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

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Noxafil 300 mg koncentrát na infúzny roztok posakonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Noxafil
3. Ako používať Noxafil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Noxafil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa

Noxafil obsahuje liečivo nazývané posakonazol. To patrí do skupiny liekov nazývaných „antimykotiká“. Noxafil sa používa na predchádzanie a na liečbu mnohých rôznych hubových infekcií.

Noxafil účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov húb, ktoré môžu spôsobiť infekcie.

Noxafil sa môže používať u dospelých na liečbu hubových infekcií spôsobených hubami zo skupiny *Aspergillus*.

Noxafil sa môže používať u dospelých a detí vo veku od 2 rokov na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi amfotericínom B alebo itraconazolom alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B alebo ak sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami vyvolávajúcimi ochorenia známe ako „chromoblastomycóza“ a „mycetóm“, ktoré sa nezlepšili počas liečby itraconazolom alebo ak sa liečba itraconazolom musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubou nazývanou *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich liekov: amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť.

Noxafil sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u dospelých a detí vo veku od 2 rokov, u ktorých je vysoké riziko vzniku hubovej infekcie, ako sú napr.:

- pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém z dôvodu podstupovania chemoterapie pri „akútnej myeloblastovej leukémii“ (AML) alebo „myelodysplastických syndrónoch“ (MDS);
- pacienti, ktorí podstupujú „liečbu vysokými dávkami imunosupresívnych liekov“ (liečba znižujúca obranyschopnosť tela) po „transplantácii krvotvorných kmeňových buniek“ (HSCT).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Noxafil

Nepoužívajte Noxafil

- ak ste alergický na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate: terfenadín, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrín, chinidín, akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín alebo „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín;
- ak ste práve začali užívať venetoklax alebo vám pomaly zvyšujú dávku venetoklaxu na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil nepoužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať Noxafil.

Informácie týkajúce sa iných liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Noxafilom, si pozrite v časti „Iné lieky a Noxafil“ nižšie.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Noxafil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali alergickú reakciu na iný liek proti hubovej infekcii, ako napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol alebo vorikonazol;
- máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou. Môže byť potrebné, aby vám počas užívania Noxafilu urobili vyšetrenia krvi;
- máte neobvyklú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval;
- máte slabosť srdcového svalu alebo zlyhávanie srdca;
- máte veľmi pomalý tlkot srdca;
- máte poruchu srdcového rytmu;
- máte akýkoľvek problém s hladinami draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi;
- užívate vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (lieky používané na liečbu rakoviny);
- užívate venetoklax (liek používaný na liečbu rakoviny).

Počas liečby sa vyhýbajte slnečnému žiareniu. Je dôležité zakrývať časti pokožky vystavené slnku ochranným odevom a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF), pretože môže dôjsť k zvýšenej citlivosti pokožky na slnečné UV žiarenie.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať Noxafil.

Deti

Noxafil sa nesmie podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Noxafil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Noxafil nepoužívajte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich:

- terfenadín (používa sa na liečbu alergií);
- astemizol (používa sa na liečbu alergií);
- cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov);
- pimoqid (používa sa na liečbu príznakov Tourettovej choroby a duševnej choroby);
- halofantrín (používa sa na liečbu malárie);
- chinidín (používa sa na liečbu neobvyklého srdcového rytmu);

Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi vážnym zmenám vo vašom srdcovom rytme.

- akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín, používané na liečbu migrén. Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prietoku krvi vo vašich prstoch na ruke alebo na nohe a môže spôsobiť ich poškodenie;
- „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu;
- venetoklax pri používaní na začiatku liečby typu rakoviny, chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil nepoužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať Noxafil.

Ďalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas používania Noxafilu. Okrem liekov vymenovaných vyššie existujú ďalšie lieky, ktoré so sebou nesú riziko problémov s rytmom, ktoré môže byť väčšie, ak sa užívajú s posakonazolom. Uistite sa, prosím, že ste vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré užívate (viazané na lekársky predpis alebo nie).

Niektoré lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Noxafilu zvyšovaním množstva Noxafilu v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť Noxafilu znižovaním množstva Noxafilu v krvi:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak už užívate rifabutín, bude potrebné, aby vám urobili vyšetrenie krvi a bude potrebné, aby ste si všimli niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo primidón (používajú sa na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV;
- flukloxacilín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií).

Noxafil môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (používajú sa na liečbu rakoviny);
- venetoklax (používa sa na liečbu rakoviny);
- cyklosporín (používa sa počas transplantácie alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantácie alebo po ňom);
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií);
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteázy (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom);
- midazolam, triazolam, alprazolam alebo ďalšie „benzodiazepíny“ (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov);
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín alebo ďalšie „blokátory vápnikového kanála“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku);
- digoxín (používa sa na liečbu zlyhávania srdca);
- glipizid alebo ďalšie „deriváty sulfonylmočoviny“ (používajú sa na liečbu vysokej hladiny cukru v krvi);
- kyselina all-*trans* retinová (ATRA), nazývaná aj tretinoín (používa sa na liečbu niektorých rakovín krvi).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať Noxafil.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete používať Noxafil.

Nepoužívajte Noxafil, ak ste tehotná, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas používania Noxafilu používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak počas používania Noxafilu otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Počas používania Noxafilu nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že sa malé množstvá môžu dostať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas používania Noxafilu môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať rozmazané videnie, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte akékoľvek nástroje ani neobsluhujte akékoľvek stroje a kontaktujte svojho lekára.

Noxafil obsahuje sodík

Maximálna odporúčaná denná dávka tohto lieku obsahuje 924 mg sodíka (zložka kuchynskej soli). To sa rovná 46 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak je u vás potrebné podávať Noxafil koncentrát na infúzny roztok v dávke 300 mg alebo viac denne počas dlhšieho obdobia, najmä ak vám bolo odporúčané dodržiavať diétu s nízkym obsahom soli (sodíka).

Noxafil obsahuje cyklodextrín

Tento liek obsahuje 6 680 mg cyklodextrínu v injekčnej liekovke.

3. Ako používať Noxafil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých je 300 mg dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg jedenkrát denne.

Odporúčaná dávka pre deti vo veku 2 až menej ako 18 rokov je 6 mg/kg do maximálnej dávky 300 mg dvakrát denne v prvý deň, následne 6 mg/kg do maximálnej dávky 300 mg jedenkrát denne.

Noxafil koncentrát na infúzny roztok vám na správnu koncentráciu zriedi váš lekárnik alebo zdravotná sestra.

Noxafil koncentrát na infúzny roztok vám vždy pripraví a podá zdravotnícky pracovník.

Noxafil vám podajú:

- cez plastovú hadičku umiestnenú do vašej žily (intravenózna infúzia),
- zvyčajne počas 90 minút.

Dĺžka trvania liečby môže závisieť od typu infekcie, ktorú máte alebo od dĺžky obdobia, počas ktorého váš imunitný systém nepracuje správne a váš lekár ju môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s vaším lekárom si sami neupravujte svoju dávku ani nemeňte svoj liečebný režim.

Ak sa vynechá dávka Noxafilu

Keďže vám tento liek podajú pod starostlivým lekárskeym dohľadom, je nepravdepodobné, že dôjde k vynechaniu dávky. Ak si však myslíte, že došlo k vynechaniu dávky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak váš lekár ukončí liečbu Noxafilom, nemali by sa u vás objaviť žiadne účinky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:

- nauzea alebo vracanie (pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť), hnačka,
- prejavy problémov s pečeňou – zahŕňajú zožltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč alebo svetlú stolicu, nevoľnosť bez akéhokoľvek dôvodu, problémy so žalúdkom, stratu chuti do jedla alebo nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ktoré sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- alergická reakcia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena v hladine solí vo vašej krvi, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znecitlivenie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- opuch, začervenanie a citlivosť pozdĺž žily, do ktorej bol Noxafil podaný,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejaví sa vo vyšetreniach krvi,
- nízke hladiny horčíka – prejaví sa vo vyšetreniach krvi,
- vysoký krvný tlak,
- strata chuti do jedla, bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, plynatosť, sucho v ústach, zmeny vnímania chuti,
- pálenie záhy (pocit pálenia v hrudníku, stúpajúci do hrdla),
- nízky počet „neutrofilov“, typ bielych krviniek (neutropénia) - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií a môže sa prejavíť vo vyšetreniach krvi,
- horúčka,
- pocit slabosti, závratu, únavy alebo ospalosti,
- vyrážka,
- svrbenie,
- zápcha,
- nepríjemné pocity v oblasti konečníka.

Menej časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- anémia - prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, pocit únavy alebo závratu, dýchavičnosť alebo bledý vzhľad a nízku hladinu hemoglobínu, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejaví vo vyšetreniach krvi - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- vysoký počet „eozinofilov“, typ bielych krviniek (eozinofília) – môže to nastať, ak máte zápal,
- zápal krvných ciev,
- problémy so srdcovým rytmom,

- kŕče (záchvaty),
- poškodenie nervov (neuropatia),
- neobvyklý rytmus srdca - prejaví sa na zázname srdca (EKG), búšenie srdca, pomalý alebo rýchly tlkot srdca, vysoký alebo nízky krvný tlak,
- nízky krvný tlak,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- prerušenie zásobovania sleziny kyslíkom (infarkt sleziny) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- závažné problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú vylučovanie väčšieho alebo menšieho objemu moču, ktorý je odlišnej farby ako zvyčajne,
- vysoké hladiny kreatinínu v krvi - prejaví sa vo vyšetreniach krvi,
- kašeľ, štikútanie,
- krvácania z nosa,
- silná ostrá bolesť hrudníka pri nádychu (pleuritická bolesť),
- opuch lymfatických uzlín (lymfadenopatia),
- zníženie vnímania citlivosti, najmä na pokožke,
- tras,
- vysoké alebo nízke hladiny cukru v krvi,
- rozmazané videnie, citlivosť na svetlo,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- vriedky v ústach,
- triaška, celkový pocit choroby,
- bolesť, bolesť chrbta alebo bolesť krku, bolesť v rukách alebo nohách,
- zadržiavanie vody (opuch),
- problémy s menštruáciou (neobvyklé krvácanie z pošvy),
- neschopnosť spať (nespavosť),
- úplná alebo čiastočná neschopnosť rozprávať,
- opuch úst,
- neobvyklé sny alebo ťažkosti so spánkom,
- problémy s koordináciou alebo rovnováhou,
- zápal sliznice,
- upchatý nos,
- ťažkosti s dýchaním,
- nepríjemný pocit v hrudníku,
- pocit nafúknutia,
- mierna až silná nevoľnosť, vracanie, kŕče a hnačka, zvyčajne zapríčinené vírusom, bolesť žalúdka,
- grganie,
- pocit nervozity,
- zápal alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Zriedkavé: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal pľúc - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti a tvorbu sfarbeného hlienu,
- vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach (pľúcna hypertenzia), môže to spôsobiť závažné poškodenie vašich pľúc a srdca,
- problémy s krvou, ako napr. nezvyčajné zrážanie krvi alebo predĺžený čas krvácania,
- závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože,
- problémy s duševným zdravím, ako napr. počutie hlasov a videnie vecí, ktoré nie sú skutočné,
- mdloba,
- problémy s myslením alebo rozprávaním, trhavé pohyby, najmä v rukách, ktoré nie je možné ovládať,
- cievna mozgová príhoda - prejavy zahŕňajú bolesť, slabosť, znecitlivenie alebo brnenie v končatinách,
- slepá alebo tmavá škvrna vo vašom zornom poli,

- zlyhávajúce srdce alebo srdcový infarkt, ktorý môže viesť k zástave srdca a smrti, problémy so srdcovým rytmom s náhlou smrťou,
- krvné zrazeniny vo vašich nohách (trombóza hlbkových žíl) - prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť alebo opuch nôh,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach (pľúcna embólia) - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti alebo bolesť pri dýchaní,
- krvácanie do žalúdka alebo čreva - prejavy zahŕňajú vracanie krvi alebo vylučovanie krvi stolicou,
- nepriechodnosť čreva (intestinálna obštrukcia), najmä v časti nazývanej „ileum“. Nepriechodnosť bude brániť prechodu obsahu vášho čreva do spodnej časti čreva - prejavy zahŕňajú pocit nafúknutia, vracanie, silnú zápchu, stratu chuti do jedla a kŕče,
- „hemolyticko-uremický syndróm“, pri ktorom sa rozpadávajú červené krvinky (hemolýza), ku ktorému môže dôjsť so zlyhaním obličiek alebo bez neho,
- „pancytopénia“, nízky počet všetkých krviniek (červené a biele krvinky a krvné doštičky), čo sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- veľké purpurové fláky na koži (trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre alebo jazyka,
- depresia,
- dvojité videnie,
- bolesť prsníka,
- nedostatočná činnosť nadobličiek – môže to spôsobiť slabosť, únavu, stratu chuti do jedla, zmenu farby pokožky,
- nedostatočná činnosť podmozgovej žľazy – môže to spôsobiť nízke hladiny niektorých hormónov v krvi, ktoré majú vplyv na funkciu mužských alebo ženských pohlavných orgánov,
- problémy so sluchom,
- pseudoaldosteronizmus, ktorý spôsobuje vysoký krvný tlak s nízkou hladinou draslíka (prejaví sa vo vyšetrení krvi).

Neznáme: časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- niektorí pacienti tiež hlásili, že sa po použití Noxafilu cítili zmätení,
- začervenanie kože.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Noxafil

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Po príprave sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, roztok možno uchovávať až do 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke). Tento liek je určený len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Noxafil obsahuje

- Liečivo je posakonazol. Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg posakonazolu.
- Ďalšie zložky sú: sodná soľ sulfobutyléter-betacyklodextrínu (SBECD), edetan disodný, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná), hydroxid sodný, voda na injekcie.

Ako vyzerá Noxafil a obsah balenia

Noxafil koncentrát na infúzny roztok je číra, bezfarebná až žltá kvapalina. Obmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú kvalitu lieku.

Tento liek je dostupný v sklenej injekčnej liekovke na jednorazové použitie, uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 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

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

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Inštrukcie na podávanie koncentrátu na infúzny roztok Noxafil

- Vychladenú injekčnú liekovku Noxafilu nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
- Asepticky preneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho kompatibilné zmesné rozpúšťadlo (pozri zoznam rozpúšťadiel nižšie) s použitím objemu v rozsahu od 150 ml do 283 ml v závislosti od výslednej koncentrácie, ktorá sa má dosiahnuť (nie menej ako 1 mg/ml a nie viac ako 2 mg/ml).
- Podajte centrálnou venóznou súpravou, vrátane centrálného venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra (PICC) ako pomalú intravenóznú infúziu počas približne 90 minút. Noxafil koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať bolusovým podaním.
- Pokiaľ nie je k dispozícii centrálny venózny katéter, môže sa jednorazová infúzia podať periférnym venóznym katétrom v objeme, ktorým sa dosiahne zriedenie približne 2 mg/ml. Ak sa infúzia podáva periférnym venóznym katétrom, má sa podať počas približne 30 minút.
Poznámka: Viacnásobné periférne infúzie podávané do tej istej žily viedli v klinických štúdiách k reakciám v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8).
- Noxafil je určený na jednorazové použitie.

Nasledujúce lieky sa môžu infúzne podávať v rovnakom čase tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou) ako Noxafil koncentrát na infúzny roztok:

amikacínium-sulfát
kaspofungín
ciprofloxacín
daptomycín
dobutamínium-chlorid
famotidín
filgrastim
gentamicínium-sulfát
hydromorfónium-chlorid
levofloxacín
lorazepam
meropeném
mikafungín
morfínium-sulfát
noradrenalínium-tartarát
chlorid draselný
vankomycínium-chlorid

Akékoľvek lieky, ktoré nie sú uvedené v tabuľke vyššie sa nesmú podávať súbežne s Noxafilom tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou).

Infúzny roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Roztok Noxafilu je bezfarebný až svetlo žltý. Obmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú kvalitu lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Noxafil sa nesmie riediť:

laktátovým Ringerovým roztokom
5% glukózou s laktátovým Ringerovým roztokom

4,2% hydrogénuhličitanom sodným

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie:

5% glukóza vo vode

0,9% chlorid sodný

0,45% chlorid sodný

5% glukóza a 0,45% chlorid sodný

5% glukóza a 0,9% chlorid sodný

5% glukóza a 20 mEq KCl

Písomná informácia pre používateľa

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu posakonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať alebo podávať tento liek vášmu dieťaťu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete alebo vaše dieťa užije Noxafil
3. Ako užívať Noxafil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Noxafil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Noxafil a na čo sa používa

Noxafil obsahuje liečivo nazývané posakonazol. To patrí do skupiny liekov nazývaných „antimykotiká“. Používa sa na predchádzanie a na liečbu mnohých rôznych hubových infekcií.

Tento liek účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov húb, ktoré môžu spôsobiť infekcie.

Noxafil sa môže používať u detí vo veku od 2 rokov na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií, ak ostatné lieky proti hubovým infekciám neúčinkovali alebo ak ste ich museli prestať užívať:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi amfotericínom B alebo itraconazolom alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B alebo ak sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami vyvolávajúcimi ochorenia známe ako „chromoblastomycóza“ a „mycetóm“, ktoré sa nezlepšili počas liečby itraconazolom alebo ak sa liečba itraconazolom musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubou nazývanou *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich liekov: amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť.

Tento liek sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u detí vo veku od 2 rokov, u ktorých je vysoké riziko vzniku hubovej infekcie, ako sú napr.:

- pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém z dôvodu podstupovania chemoterapie pri „akútnej myeloblastovej leukémii“ (AML) alebo „myelodysplastických syndrómoch“ (MDS);
- pacienti, ktorí podstupujú „liečbu vysokými dávkami imunosupresívnych liekov“ (liečba znižujúca obranyschopnosť tela) po „transplantácii krvotvorných kmeňových buniek“ (HSCT).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete alebo vaše dieťa užije Noxafil

Neužívajte Noxafil

- ak ste alergický alebo je vaše dieťa alergické na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate alebo vaše dieťa užíva: terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín, chinidín, akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín alebo „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín;
- ak ste práve začali užívať venetoklax alebo vám pomaly zvyšujú dávku venetoklaxu na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Viac informácií, vrátane informácií týkajúcich sa iných liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Noxafilom, si pozrite v časti „Iné lieky a Noxafil“ nižšie.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Noxafil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa:

- malo alergickú reakciu na iný liek proti hubovej infekcii, ako napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol alebo vorikonazol;
- má alebo niekedy malo problémy s pečťou. Môže byť potrebné, aby mu počas užívania tohto lieku urobili vyšetrenia krvi;
- sa uňho vyvinula silná hnačka alebo vracanie, pretože tieto stavy môžu znižovať účinnosť tohto lieku;
- má neobvyklú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval;
- má slabosť srdcového svalu alebo zlyhávanie srdca;
- má veľmi pomalý tlkot srdca;
- má poruchu srdcového rytmu;
- má akýkoľvek problém s hladinami draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi;
- užíva vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (lieky používané na liečbu rakoviny);
- užívate venetoklax (liek používaný na liečbu rakoviny).

Počas liečby sa vyhýbajte slnečnému žiareniu. Je dôležité zakrývať časti pokožky vystavené slnku ochranným odevom a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF), pretože môže dôjsť k zvýšenej citlivosti pokožky na slnečné UV žiarenie.

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Ak sa u vás počas užívania Noxafilu objaví silná hnačka alebo vracanie, okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, pretože to môže spôsobiť, že liek prestane správne účinkovať. Viac informácií si pozrite v časti 4.

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu a jedlo a nápoje

Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Alkohol môže ovplyvniť vstrebávanie tohto lieku.

Deti

Noxafil sa nesmie podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Noxafil

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Noxafil neužívajte, ak vy alebo vaše dieťa užíva ktorékoľvek z nasledujúcich:

- terfenadín (používa sa na liečbu alergií);
- astemizol (používa sa na liečbu alergií);
- cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov);
- pimozid (používa sa na liečbu príznakov Tourettevej choroby a duševnej choroby);
- halofantrín (používa sa na liečbu malárie);
- chinidín (používa sa na liečbu neobvyklého srdcového rytmu);

Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi vážnym zmenám vo vašom srdcovom rytme.

- akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín, používané na liečbu migrén. Noxafil môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prietoku krvi vo vašich prstoch na ruke alebo na nohe a môže spôsobiť ich poškodenie;
- „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu;
- venetoklax pri používaní na začiatku liečby typu rakoviny, chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Noxafil neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ďalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré nesmiete vy alebo vaše dieťa užívať počas užívania Noxafilu. Okrem liekov vymenovaných vyššie existujú ďalšie lieky, ktoré so sebou nesú riziko problémov s rytmom, ktoré môže byť väčšie, ak sa užívajú s Noxafilom. Uistite sa, prosím, že ste vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré vy alebo vaše dieťa užíva (viazané na lekársky predpis alebo nie).

Niektoré lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Noxafilu zvyšovaním množstva Noxafilu v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť Noxafilu znižovaním množstva Noxafilu v krvi:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak už užívate rifabutín, bude potrebné, aby vám urobili vyšetrenie krvi a bude potrebné, aby ste si všimli niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo primidón (používajú sa na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV;
- flukloxacilín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií).

Noxafil môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (používajú sa na liečbu rakoviny);
- venetoklax (používa sa na liečbu rakoviny);
- cyklosporín (používa sa počas transplantácie alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantácie alebo po ňom);
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií);
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteázy (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom);
- midazolam, triazolam, alprazolam alebo ďalšie „benzodiazepíny“ (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov);
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín alebo ďalšie „blokátory vápnikového kanála“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku);
- digoxín (používa sa na liečbu zlyhávania srdca);
- glipizid alebo ďalšie „deriváty sulfonylmočoviny“ (používajú sa na liečbu vysokej hladiny cukru v krvi);

- kyselina all-*trans* retinová (ATRA), nazývaná aj tretinoín (používa sa na liečbu niektorých rakovín krvi).

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Noxafil.

Neužívajte Noxafil, ak ste tehotná, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak počas užívania Noxafilu otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Počas užívania Noxafilu nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že sa malé množstvá môžu dostať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania Noxafilu môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať rozmazané videnie, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte akékoľvek nástroje ani neobsluhujte akékoľvek stroje a kontaktujte svojho lekára.

Noxafil obsahuje metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát. Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Noxafil obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu (E420) na ml.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Noxafil obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje 7 mg propylénglykolu (E1520) na ml.

Noxafil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Noxafil

Nezamieňajte užívanie gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu Noxafil a perorálnej suspenzie Noxafil.

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal jeho lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

- Pre návod na prípravu a podávanie dávky Noxafilu si pozrite pokyny na použitie v príručke. Príručku si uschovajte a riadte sa ňou zakaždým, keď pripravujete liek. Túto príručku si prineste na návštevy vášho dieťaťa u lekára.
- Uistite sa, že vám lekár alebo lekárnik vysvetlí ako namiešať a podať vášmu dieťaťu správnu dávku.
- Pred použitím je potrebné prášok na perorálnu suspenziu zmiešať s dodaným vehikulom. Musíte ho vášmu dieťaťu podať v priebehu 30 minút od zmiešania.
- Na prípravu Noxafilu sa má použiť IBA vehikulum dodávané v súprave.

- Aby sa zabezpečilo podanie správnej dávky, na prípravu a podávanie sa majú použiť IBA dodávané striekačky so zárezom v špičke.
- Riadťe sa pokynmi vášho lekára. Lekár vám povie či a kedy máte prestať podávať Noxafil vášmu dieťaťu.

Akú dávku užívať

Odporúčaná dávka pre deti vo veku 2 až menej ako 18 rokov s hmotnosťou 10 až 40 kg je uvedená v tabuľke nižšie.

Hmotnosť (kg)	Dávka (objem)
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)

V 1. deň sa odporúčaná dávka podáva dvakrát denne.

Po 1. dni sa odporúčaná dávka podáva jedenkrát denne.

U detí s hmotnosťou > 40 kg sa odporúča použiť Noxafil tablety, ak sú schopné prehltnúť tablety vcelku.

Dĺžka liečby môže závisieť od typu infekcie alebo dĺžky obdobia, počas ktorého imunitný systém nepracuje správne, a lekár ju môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom, ktorý liek predpísal, sami neupravujte dávku ani nemeňte liečebný režim.

Ak užijete alebo vaše dieťa užije viac Noxafilu, ako má

Ak si myslíte, že ste užili alebo vaše dieťa užilo príliš veľa Noxafilu, porozprávajte sa s lekárom alebo ihneď choďte do nemocnice.

Ak zabudnete užiť Noxafil

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju alebo ju podajte vášmu dieťaťu čo najskôr, ako si spomeniete.
- Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte a vráťte sa k pravidelnému režimu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre – môžete alebo vaše dieťa môže potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:

- nauzea alebo vracanie (pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť), hnačka,
- prejavy problémov s pečeňou – zahŕňajú zožltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč alebo svetlú stolicu, nevoľnosť bez akéhokoľvek dôvodu, problémy so žalúdkom, stratu chuti do jedla alebo nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ktoré sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- alergická reakcia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena v hladine solí vo vašej krvi, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znecitlivenie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- nízke hladiny horčíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- vysoký krvný tlak,
- strata chuti do jedla, bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, plynatosť, sucho v ústach, zmeny vnímania chuti,
- pálenie záhy (pocit pálenia v hrudníku, stúpajúci do hrdla),
- nízky počet „neutrofilov“, typ bielych krviniek (neutropénia) - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií a môže sa prejavovať vo vyšetreniach krvi,
- horúčka,
- pocit slabosti, závratu, únavy alebo ospalosti,
- vyrážka,
- svrbenie,
- zápcha,
- nepríjemné pocity v oblasti konečníka.

Menej časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- anémia - prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, pocit únavy alebo závratu, dýchavičnosť alebo bledý vzhľad a nízku hladinu hemoglobínu, ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejaví vo vyšetreniach krvi - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- vysoký počet „eozinofilov“, typ bielych krviniek (eozinofília) – môže to nastať, ak máte zápal,
- zápal krvných ciev,
- problémy so srdcovým rytmom,
- kŕče (záchvaty),
- poškodenie nervov (neuropatia),
- neobvyklý rytmus srdca - prejaví sa na zázname srdca (EKG), búšenie srdca, pomalý alebo rýchly tlkot srdca, vysoký alebo nízky krvný tlak,
- nízky krvný tlak,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- prerušenie zásobovania sleziny kyslíkom (infarkt sleziny) – môže to vyvolať silnú bolesť brucha,
- závažné problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú vylučovanie väčšieho alebo menšieho objemu moču, ktorý je odlišnej farby ako zvyčajne,
- vysoké hladiny kreatinínu v krvi - prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- kašeľ, štikútanie,
- krvácania z nosa,
- silná ostrá bolesť hrudníka pri nádychu (pleuritická bolesť),
- opuch lymfatických uzlín (lymfadenopatia),
- zníženie vnímania citlivosti, najmä na pokožke,
- tras,
- vysoké alebo nízke hladiny cukru v krvi,
- rozmazané videnie, citlivosť na svetlo,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- vriedky v ústach,

- triaška, celkový pocit choroby,
- bolesť, bolesť chrbta alebo bolesť krku, bolesť v rukách alebo nohách,
- zadržiavanie vody (opuch),
- problémy s menštruáciou (neobvyklé krvácanie z pošvy),
- neschopnosť spať (nespavosť),
- úplná alebo čiastočná neschopnosť rozprávať,
- opuch úst,
- neobvyklé sny alebo ťažkosti so spánkom,
- problémy s koordináciou alebo rovnováhou,
- zápal sliznice,
- upchatý nos,
- ťažkosti s dýchaním,
- nepríjemný pocit v hrudníku,
- pocit nafúknutia,
- mierna až silná nevoľnosť, vracanie, kŕče a hnačka, zvyčajne zapríčinené vírusom, bolesť žalúdka,
- grganie,
- pocit nervozity.

Zriedkavé: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal pľúc - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti a tvorbu sfarbeného hlienu,
- vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach (pľúcna hypertenzia), môže to spôsobiť závažné poškodenie vašich pľúc a srdca,
- problémy s krvou, ako napr. nezvyčajné zrážanie krvi alebo predĺžený čas krvácania,
- závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože,
- problémy s duševným zdravím, ako napr. počutie hlasov a videnie vecí, ktoré nie sú skutočné,
- mdloba,
- problémy s myslením alebo rozprávaním, trhavé pohyby, najmä v rukách, ktoré nie je možné ovládať,
- cievna mozgová príhoda - prejavy zahŕňajú bolesť, slabosť, znecitlivenie alebo brnenie v končatinách,
- slepá alebo tmavá škvrna vo vašom zornom poli,
- zlyhávanie srdca alebo srdcový infarkt, ktorý môže viesť k zástave srdca a smrti, problémy so srdcovým rytmom s náhlou smrťou,
- krvné zrazeniny vo vašich nohách (trombóza hĺbkových žíl) - prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť alebo opuch nôh,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach (pľúcna embólia) - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti alebo bolesť pri dýchaní,
- krvácanie do žalúdka alebo čreva - prejavy zahŕňajú vracanie krvi alebo vylučovanie krvi stolicou,
- nepriechodnosť čreva (intestinálna obštrukcia), najmä v časti nazývanej „ileum“. Nepriechodnosť bude brániť prechodu obsahu vášho čreva do spodnej časti čreva - prejavy zahŕňajú pocit nafúknutia, vracanie, silnú zápchu, stratu chuti do jedla a kŕče,
- „hemolyticko-uremický syndróm“, pri ktorom sa rozpadávajú červené krvinky (hemolýza), ku ktorému môže dôjsť so zlyhaním obličiek alebo bez neho,
- „pancytopénia“, nízky počet všetkých krviniek (červené a biele krvinky a krvné doštičky), čo sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- veľké purpurové flaky na koži (trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre alebo jazyka,
- depresia,
- dvojité videnie,
- bolesť prsníka,
- nedostatočná činnosť nadobličiek – môže to spôsobiť slabosť, únavu, stratu chuti do jedla, zmenu farby pokožky,

- nedostatočná činnosť podmozgovej žľazy – môže to spôsobiť nízke hladiny niektorých hormónov v krvi, ktoré majú vplyv na funkciu mužských alebo ženských pohlavných orgánov,
- problémy so sluchom,
- pseudoaldosteronizmus, ktorý spôsobuje vysoký krvný tlak s nízkou hladinou draslíka (prejaví sa vo vyšetrení krvi).

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- niektorí pacienti tiež hlásili, že sa po užití Noxafilu cítili zmätení,
- začervenanie kože.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Noxafil

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky alebo vehikulum odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Správny spôsob likvidácie zvyšku lieku, pozri príručku s pokynmi na použitie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Noxafil obsahuje

Liečivo je posakonazol. Každé vrečko na jednorazové použitie s gastrorezistentným práškom na perorálnu suspenziu obsahuje takmer biely až žltý prášok s obsahom 300 mg posakonazolu.

Ďalšia zložka je: acetátosukcinát hypromelózy.

Vehikulum obsahuje nasledujúce zložky: čistená voda, glycerol (E422), metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, bezvodá kyselina citrónová (E330), xantánová guma (E415), citrónan sodný (E331), sodná soľ sacharínu (E954), mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karmelózy, fosforečnan sodný karagénan-sulfátu vápenatého (E407), roztok sorbitolu (E420), sorbát draselný (E202), aróma bobuľovo-citrusová sladká (obsahujúca propylénglykol (E1520), vodu, prírodnú a umelú arómu), protipenivá emulzia Af (obsahujúca polyetylénglykol (E1521), oktametylcyklotetrasiloxán, dekametylcyklopentasiloxán a poly(oxy-1,2-etándiyl), .alfa.-(1-oxooktadecyl)-.omega.-hydroxy).

Ako vyzerá Noxafil a obsah balenia

Noxafil gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu sa dodáva ako balenie obsahujúce:

Balenie 1: Súprava obsahujúca 8 detských bezpečnostných vreciek na jednorazové použitie (PET/hliník/LLDPE), dve 3 ml (zelené) striekačky so zárezom v špičke, dve 10 ml (modré) striekačky so zárezom v špičke, dva poháriky na prípravu, jednu 473 ml fľašu s vehikulom (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou fóliou a jeden adaptér na fľašu s vehikulom.

Balenie 2: Škatuľa so šiestimi 3 ml (zelenými) a šiestimi 10 ml (modrými) striekačkami so zárezom v špičke.

Každé vrecko na jednorazové použitie obsahuje 300 mg posakonazolu, ktorý sa suspenduje v 9 ml vehikula tak, aby vzniklo celkovo 10 ml suspenzie s konečnou koncentráciou približne 30 mg/ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: + 372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>{mesiac RRRR}>.

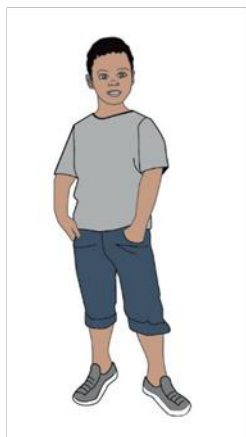
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na použitie

Noxafil 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu posakonazol

Pokyny na použitie pre opatrovateľov batoliat a detí



- Uistite sa, že ste si prečítali a porozumeli týmto pokynom na použitie.
- Túto príručku si prineste na návštevu lekára vášho dieťaťa.

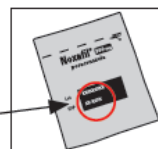
Pred začatím prípravy

- Pred začatím prípravy sa uistite, že ste si prečítali a porozumeli všetkým týmto pokynom na použitie. Môžu sa líšiť pokynov k liekom, ktoré ste používali v minulosti.
- Je dôležité, aby ste všetky odmeriavania vykonávali veľmi pozorne.
- Predtým, ako podáte Noxafil, skontrolujte všetky dátumy expirácie. Dátum expirácie je uvedený škatuli (obrázok 1), vreckách Noxafil (obrázok 2) a na vehikule (obrázok 3).
- Vrecká Noxafil neotvárajte, kým nie ste pripravený namiešanie dávky.



od

Obrázok 1



3

Obrázok 2
a na



na

Obrázok 3

Poznámka: Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Pred začatím prípravy

- Množstvo Noxafilu, ktoré máte podať, závisí od hmotnosti vášho dieťaťa. Váš lekár vám povie správnu dávku, ktorú máte podať vášmu dieťaťu. Uistite sa, že ste si zaznamenali plánované návštevy lekára, kde sa dozviete nové informácie o dávkovaní v priebehu rastu vášho dieťaťa.
- V tejto príručke sa dozviete ako:
 - priviesť Noxafil do tekutej podoby
 - odmerať správnu dávku s použitím perorálnej striekačky
 - podať Noxafil vášmu dieťaťu
 - vyčistiť súpravu

Poznámka: Dieťa uložte na bezpečné miesto. Na prípravu Noxafilu budete potrebovať obe ruky. Pred prípravou Noxafilu si umyte ruky mydlom a vodou.

Poznámka pred pridaním Noxafilu: Uistite sa, že ste vy a vaše dieťa pripravení. Ak Noxafil nespotrebuje v priebehu **30 minút**, budete ho musieť zlikvidovať a prípravu začať znovu.

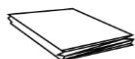
Obsah súpravy

- Vonkajšia škatuľa



- Pokyny na použitie (táto príručka)

- Písomná informácia pre používateľa



- 4 striekačky (zobrazené nižšie)

- 2 poháriky na prípravu



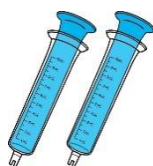
- 8 vreciek s práškom Noxafil



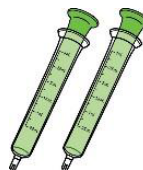
- Adaptér na fľašu



- Fľaša s vehikulom na použite s Noxafilom



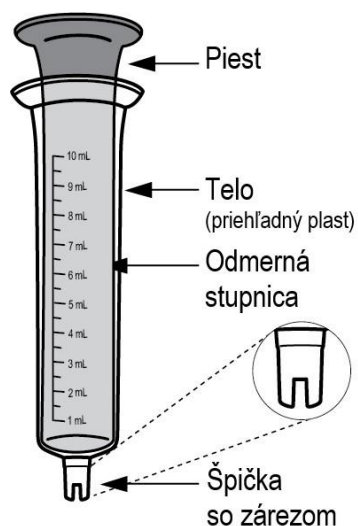
2 modré (10 ml) striekačky



2 zelené (3 ml) striekačky

Súprava obsahuje náhradný pohárik na prípravu a sadu striekačiek pre prípad straty alebo poškodenia. Nepoužívajte poškodené poháriky ani striekačky.

Oboznámte sa s perorálnymi striekačkami



- Predtým, ako pripravíte dávku, skontrolujte súčasti striekačky a spôsob ich použitia.
- Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa odmeriavania striekačkou, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.
- Predtým, ako začnete odmeriavať dávku, uistite sa, že piest je úplne zatlačený v tele striekačky.

- Na odmernej stupnici nájdite číslo, ktoré zodpovedá množstvu vehikula alebo Noxafilu, ktoré potrebujete.
- Uistite sa, že na odstránenie vzduchových bublín zo striekačky nasledujete inštrukcie v tejto príručke. **Vzduchové bubliny môžu ovplyvniť množstvo lieku, ktoré dieťa dostane.**

Krok 1. Príprava vehikula

Poznámka: Noxafil je potrebné pripraviť s použitím vehikula. Noxafil **nemiešajte** s mliekom, džúsom alebo vodou.

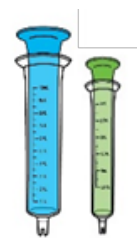


Keď používate vehikulum po prvýkrát:

- Otvorte fľašu a odstráňte bezpečnostnú tesniacu fóliu. V prípade potreby použite nožnice.
- Na vrch fľaše nasadíte adaptér na fľašu malým otvorom smerom nahor.
- **Adaptér na fľašu zatlačte úplne nadol.**
- Po zatlačení zostáva adaptér na fľašu vo fľaši.
- Na fľašu opäť nasadíte vrchnák.

Krok 2. Zhromaždite si všetky potreby a umiestnite ich na čistý povrch

Poznámka: Dieťa uložte na bezpečné miesto. Na prípravu Noxafilu budete potrebovať obe ruky. Pred prípravou Noxafilu si umyte ruky mydlom a vodou.



1 pohárik na prípravu

(Potiahnutím za lem pohárika na prípravu otvorte viečko.)

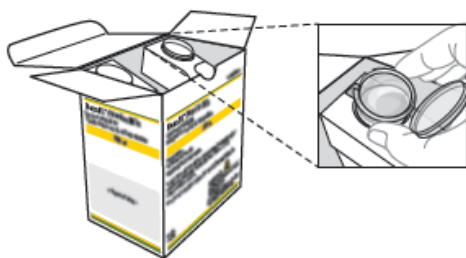
1 vrečko s práškom Noxafil

Vehikulum

1 modrá striekačka a 1 zelená striekačka

(Pripravte si 1 kus z každej, v závislosti od dávky však môžete použiť iba 1)

Nožnice
(nie sú súčasťou súpravy: použite ostré nožnice na použitie v domácnosti alebo kuchyni)

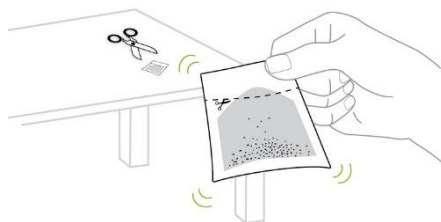


Vo vnútri škatule Noxafilu sa nachádza držiak pohárika na prípravu, ktorý vám pomôže nakloniť pohárik pri odmeriavaní dávky.

Krok 3. Pridajte Noxafil do pohárika na prípravu

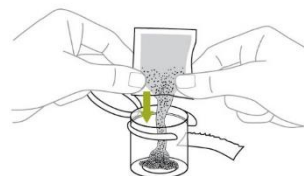
Poznámka pred pridaním Noxafilu:

Uistite sa, že ste vy a vaše dieťa pripravení. Ak Noxafil nespotrebuje v priebehu **30 minút**, budete ho musieť zlikvidovať a prípravu začať znovu.



Obrázok 1

- Vrečko otvorte prestrihnutím pozdĺž bodkovej čiary a všetok prášok pridajte do pohárika na prípravu. Uistite sa, že je vrečko úplne prázdne (obrázok 2).



Obrázok 2

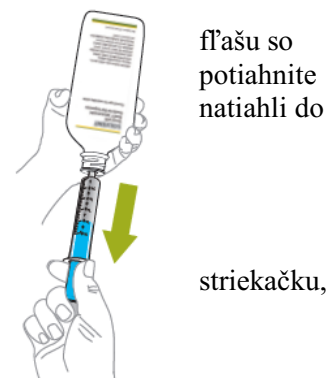
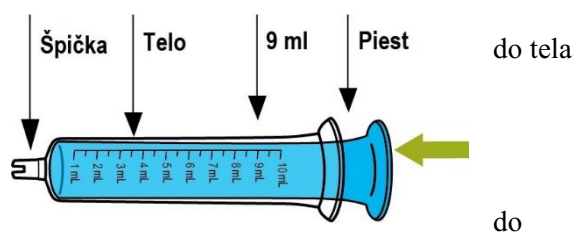
Krok 4. Pretrepte fľašu s vehikulom



- Pred každou prípravou Noxafilu vehikulum dobre pretrepte.

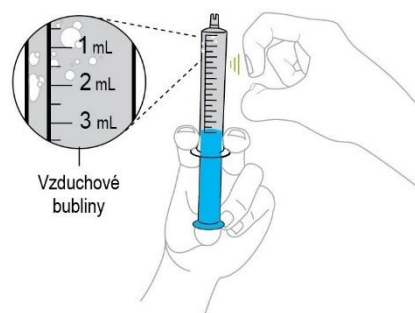
Krok 5. Naplňte modrú striekačku 9 ml vehikula

- Zatlačte piest **modrej** striekačky striekačky najviac, ako je to možné.
- Odstráňte vrchnák z fľaše s vehikulom.
- Zatlačte špičku striekačky so zárezom adaptéra na fľašu.
- So striekačkou pripevnenou k fľaši obráťte striekačkou hore dnom. Druhou rukou piest smerom nadol tak, aby ste vehikulum striekačky.
- Zastavte po dosiahnutí značky 9 ml.
- Obráťte fľašu naspäť a vytiahnite aby ste skontrolovali odmerané množstvo.

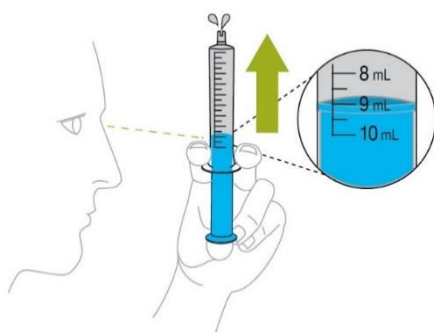


Krok 6. Skontrolujte prítomnosť vzduchových bublín

- Držte striekačku špičkou so zárezom smerom nahor. Poklepte po nej prstom, aby sa akékoľvek vzduchové bubliny uvoľnili smerom nahor.
- Pomaly zatlačte na piest, aby ste vytlačili vzduch (obrázok 1).



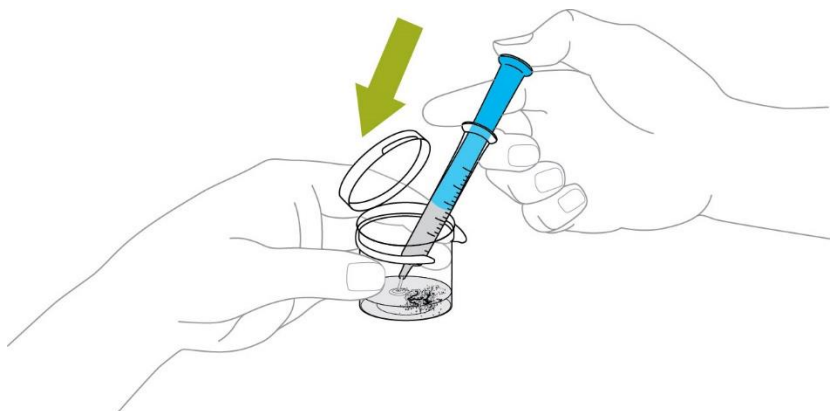
Obrázok 1



Obrázok 2

- Opätovne skontrolujte odmerané množstvo vehikula v striekačke. Ak je menšie ako 9 ml, špičku striekačky so zárezom vložte naspäť do vehikula a potiahnite piestom až kým nedosiahnete značku 9 ml (obrázok 2).

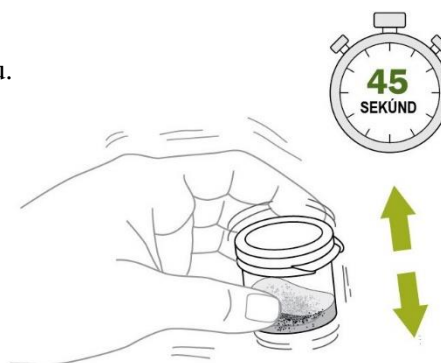
Krok 7. Pridajte 9 ml vehikula k Noxafilu



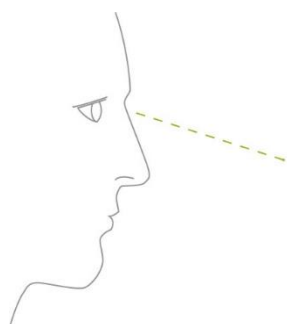
- Pridajte 9 ml vehikula k prášku Noxafil v poháriku na prípravu tým, že piest zatlačíte úplne nadol.

Krok 8. Namiešajte Noxafil

- Zaklapnite viečko pohárika na prípravu.
- Silno pretrepávajte pohárik na prípravu 45 sekúnd, aby ste Noxafil namiešali (obrázok 1).



Obrázok 1



- Skontrolujte a uistite sa, že je prášok zmiešaný. Ak nie je zmiešaný, pohárik na prípravu ďalej pretrepávajte. Vzhľad Noxafilu by mal byť zakalený a bez prítomnosti zhlukov (obrázok 2).

Obrázok 2

Krok 9. Skontrolujte predpísanú dávku

- Použite množstvo v „ml“ zodpovedajúce dávke predpisanej lekárom.

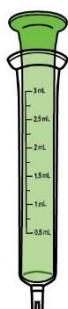
Poznámka: Pri každej návšteve lekára sa dávka môže zmeniť, preto sa uistite, že máte všetky aktuálne informácie. Absolvujte všetky plánované návštevy lekára vášho dieťaťa, aby vaše dieťa dostávalo správnu dávku.

Krok 10. Vyberte si striekačku, ktorú potrebujete

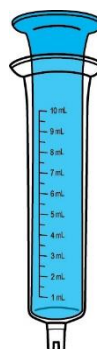
Poznámka: Používajte iba striekačky dodávané v súprave.

Vyberte správnu striekačku pre dávku vášho dieťaťa:

Pre 1 ml
až 3 ml
zelená



Pre 3 ml
až 10 ml
modrá



- Následne na striekačke nájdite značku ml, ktoré zodpovedajú dávke vášho dieťaťa.

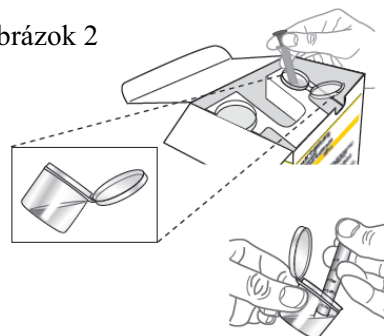
Krok 11. Odmerajte dávku Noxafilu

- Zatlačte piest do dávkovacej striekačky najviac, ako je to možné (obrázok 1).
- Pohárik nakloňte rukou alebo použite držiak pohárika na prípravu vo vnútri škatule Noxafilu (obrázok 2).
- Špičku dávkovacej striekačky so zárezom ponorte do najhlbšej časti pohárika s Noxafilom a zatiahnite piest smerom nahor (obrázok 3).
- Zastavte, keď dosiahnete značku zodpovedajúcu predpísanej dávke.



Obrázok 1

Obrázok 2

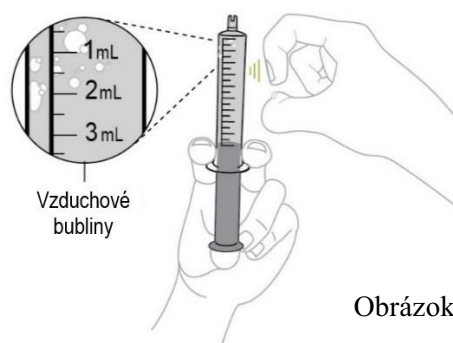


Obrázok 3

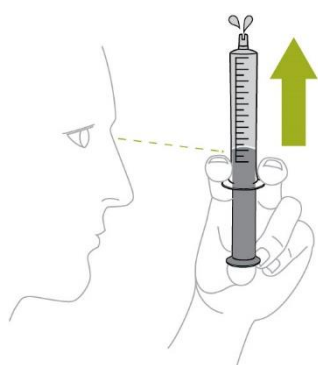
Poznámka: Nespotrebuje všetok Noxafil. V poháriku na prípravu zostane nejaký zvyšok.

Krok 12. Skontrolujte prítomnosť vzduchových bublín

- Držte striekačku špičkou so zárezom smerom nahor. Poklepte po nej prstom, aby sa akékoľvek vzduchové bubliny uvoľnili smerom nahor.
- Pomaly zatlačte na piest, aby ste vytlačili vzduch (obrázok 1).



Obrázok 1



Obrázok 2

- Opätovne skontrolujte odmerané množstvo Noxafilu v striekačke. Ak je menšie ako predpísaná dávka, špičku striekačky so zárezom vložte naspäť do pohárika na prípravu s Noxafilom a potiahnite piestom až kým nedosiahnete značku predstavujúcu správnu dávku (obrázok 2).

Krok 13. Podajte Noxafil vášmu dieťaťu

- Opatrne vložte striekačku do úst vášho dieťaťa tak, aby sa špička so zárezom dotýkala vnútornej strany líca.
- Pomaly zatlačte piest, aby ste podali dávku Noxafilu. Je dôležité, aby vaše dieťa užilo celú dávku (malý zostatok v špičke striekačky so zárezom je v poriadku).



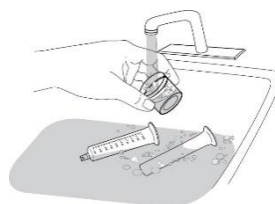
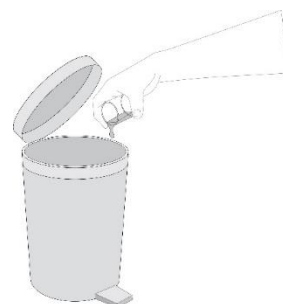
Poznámka:

- Ak vaše dieťa vracia alebo vyplúje celú dávku v priebehu 15 minút od užitia Noxafilu, podanie dávky možno jedenkrát zopakovať. Ak sa tak stane, poraďte sa svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Používajte iba vehikulum dodávané v súprave. Noxafil nemiešajte s mliekom, džúsom alebo vodou.

Krok 14. Vyčistite pohárik a striekačky

Poznámka: Striekačky a pohárik na prípravu sa majú používať opakovane. Nevyhadzujte striekačky a pohárik na prípravu až kým nespotrebuje všetky vrecká Noxafilu. Ak striekačky nie je možné umyť a použiť opakovane, ďalšie striekačky sa nachádzajú v balení 2.

- Vylejte zvyšok Noxafilu z pohárika na prípravu do koša s domovým odpadom. **Nevylievajte ho do výlevky.**
- Vytiahnite piesty zo všetkých striekačiek, ktoré ste použili.
- Striekačky, piesty a pohárik na prípravu ručne umyte teplou vodou a prostriedkom na umývanie riadu. **Neumývajte ich v umývačke riadu.**
- Opláchnite ich vodou a nechajte voľne uschnúť.
- Odložte všetko na čisté, suché miesto.



Krok 15. Keď spotrebujete všetky vrecká Noxafilu

- Keď spotrebujete posledné vrecko Noxafilu v tejto škatuli, vo fľaši zostane zvyšok vehikula. Zlikvidujte zvyšok vehikula a vyhoďte všetky súčasti súpravy.