

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml suspenzije.

To zdravilo vsebuje 10 mg natrijevega benzoata (E211) na 5 ml suspenzije.

To zdravilo vsebuje do 1,25 mg benzilalkohola na 5 ml suspenzije.

To zdravilo vsebuje do 24,75 mg propilenglikola (E1520) na 5 ml suspenzije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil peroralna suspenzija je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itraconazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itraconazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- orofaringealne kandidoze: kot terapija prve izbire pri bolnikih s hudo okužbo ali pri tistih z imunsko pomanjkljivostjo, pri katerih pričakujemo, da bo odziv na topikalno terapijo slab.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil peroralna suspenzija je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Glede uporabe za primarno zdravljenje invazivne aspergiloze glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje in Noxafil gastrorezistentne tablete.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Medsebojna nezamenljivost Noxafil peroralne suspenzije in Noxafil tablet ali Noxafil gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo

Zdravilo Noxafil peroralna suspenzija je indicirano samo za odraslo populacijo (starost ≥ 18 let). Za pediatrične bolnike v starosti od 2 let do manj kot 18 let, je na voljo druga oblika (Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo).

Peroralne suspenzije se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo s tabletami ali z gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo zaradi razlik v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi v obliki 100-miligramskih gastrorezistentnih tablet, 300-miligramskega koncentrata za raztopino za infundiranje in 300-miligramskega gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo. Zdravilo Noxafil v obliki tablet na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot zdravilo Noxafil peroralna suspenzija pod obema pogojema (na tešče ali po jedi). Zato so tablete primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije kot peroralna suspenzija.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje pri odraslih glede na indikacijo

Indikacija	Odmerek in trajanje zdravljenja (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	200 mg (5 ml) štirikrat na dan. Bolniki, ki prenašajo hrano ali prehranske dodatke, lahko vzamejo 400 mg (10 ml) dvakrat na dan med ali takoj po jedi ali prehranskem dodatku. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Orofaringealna kandidoza	Začetni odmerek 200 mg (5 ml) enkrat na dan prvi dan, potem pa 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan še 13 dni. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	200 mg (5 ml) trikrat na dan. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm^3 .

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola v obliki peroralne suspenzije pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Za pediatrično populacijo sta na voljo drugi dve peroralni obliki, Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo ter Noxafil tablete.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo dobro pretresti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimizidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - Chronic Lymphocytic Leukaemia) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazola se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A, vključno s posakonazolom, in substrata CYP3A4 venetoklaksa lahko poveča toksičnost venetoklaksa, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in nevtropenije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Za podrobna navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz in cimetidin

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

Glukoza

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml suspenzije. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 10 mg natrijevega benzoata (E211) na 5 ml suspenzije.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje do 1,25 mg benzilalkohola na 5 ml suspenzije. Benzilalkohol lahko povzroči anafilaktoidne reakcije.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje do 24,75 mg propilenglikola (E1520) na 5 ml suspenzije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se C_{max} in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke

Med sočasno uporabo posakonazola s cimetidinom (400 mg dvakrat na dan), so se plazemske koncentracije posakonazola (C_{max} in AUC) znižale za 39 % zaradi zmanjšane absorpcije verjetno zaradi zmanjšane nastajanja želodčne kisline. Sočasni uporabi posakonazola in antagonistov receptorjev H_2 se je treba izogibati, če je le mogoče.

Podobno sta se pri jemanju 400 mg posakonazola z esomeprazolom (40 mg na dan) v primerjavi z jemanjem samega posakonazola v odmerku 400 mg zmanjšali srednja vrednost C_{max} oz. srednja vrednost AUC za 46 % oz. 32 %. Sočasni uporabi posakonazola in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati, če je le mogoče.

Hrana

Absorpcija posakonazola se bistveno poveča s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerke zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku, razen če prejme posakonazol na strogo standardiziran način s hrano, glede na velik vpliv hrane na izpostavljenost posakonazolu (glejte poglavje 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi vinke

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejema alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja.

Rifabutin

Posakonazol je povečal C_{max} rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če koristi za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala C_{max} sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona. Posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek ciklosporina, kot je potrebno.

Takrolimus

Posakonazol je povečal C_{max} takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek takrolimusa, kot je potrebno.

Zaviralci proteaze HIV

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama

(enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala C_{max} peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Digoksin

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

Sulfonilsečnine

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin

Ker se vse-trans-retinojska kislina presnovi z jetrnimi encimi CYP450, predvsem s CYP3A4, lahko sočasna uporaba s posakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, poveča izpostavljenost tretinoinu, kar lahko povzroči povečano toksičnost (zlasti hiperkalcemijo). Med zdravljenjem in v naslednjih dneh po zdravljenju s posakonazolom je treba spremljati serumske koncentracije kalcija in po potrebi prilagoditi odmerek tretinoina.

Venetoklaks

V primerjavi z uporabo samega venetoklaksa v odmerku 400 mg, se je pri 12 bolnikih po 7-dnevni sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, in venetoklaksa v odmerku 50 mg, C_{max} venetoklaksa povečala za 1,6-krat, njegova AUC pa za 1,9-krat, pri sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola in venetoklaksa v odmerku 100 mg, pa se je C_{max} venetoklaksa povečala za 1,9-krat, njegova AUC pa za 2,4-krat (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (1,7-krat 400 mg režim dvakrat na dan, ki temelji na plazemskih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,2-krat 400 mg režim dvakrat na dan). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinične študije, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti: Občasni: Redki:	nevtropenija trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema Občasni: Redki:	alergijska reakcija preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi, psevdoadosteronizem
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija
Bolezni živčevja Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni infarkt, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa

Očesne bolezni Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
Bolezni prebavil Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost
Občasni:	edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice
Redki:	edem jezika, edem obraza
Preiskave	
Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami, koncentratom za raztopino za infundiranje in gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo

§ Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan med kliničnimi študijami, niso drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02AC04.

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *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* in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Na voljo so naslednji podatki *in vitro*, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto *Aspergillus*, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales* spp (n = 81) 2 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - susceptible); odporni (R - resistant)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste *Candide*.

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravljenj naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so korelacijo med celotno izpostavljenostjo zdravilu deljeno z vrednostjo MIC (AUC/MIC) in kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Še posebej pomembno je, da skušate zagotoviti doseganje največje plazemske koncentracije pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom* (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja in učinkih hrane na absorpcijo).

Klinične izkušnje

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

Invazivna aspergiloza

V neprimerjalni študiji (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itrakonazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 3, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

Preglednica 3. Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Uspešnost po vrstah		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. 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 %)

Fusarium spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

Kromoblastomikoza/micetom

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

Kokcidiodomikoza

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

Zdravljenje orofaringealne kandidoze, občutljive na azole

Randomizirana, s "slepim ocenjevalcem" kontrolirana študija je bila opravljena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so imeli na azole občutljivo orofaringealno kandidozo (pri večini bolnikov v tej študiji so na začetku študije izolirali *C. albicans*). Primarni parameter učinkovitosti je bil odstotek

¹ Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

klinične uspešnosti (opredeljena kot ozdravitev ali izboljšanje stanja) po 14 dneh zdravljenja. Bolnike so zdravili s posakonazolom ali s peroralno suspenzijo flukonazola (tako posakonazol kot flukonazol so odmerjali na naslednji način: 100 mg dvakrat na dan 1 dan, potem pa 100 mg enkrat na dan 13 dni).

Odstotki kliničnega odziva iz zgornje študije so prikazane v Preglednici 4 v nadaljevanju. Za posakonazol so pokazali, da po klinični uspešnosti, ugotovljeni na 14. dan in 4 tedne po koncu zdravljenja, ni nič slabši od flukonazola.

Preglednica 4. Klinična uspešnost pri orofaringealni kandidozi

Opazovani dogodek	Posakonazol	Flukonazol
Odstotek klinične uspešnosti na 14. dan	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Odstotek klinične uspešnosti 4 tedne po koncu zdravljenja	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinična uspešnost je bila opredeljena kot število primerov, pri katerih so ocenili pozitiven klinični odziv (ozdravitev ali izboljšanje stanja), deljeno s skupnim številom primerov, ki so bili primerni za analizo.

Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)

Opravljene sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirana, dvojno slepa študija s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itrakonazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 5 in 6. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

Preglednica 5. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a	Vrednost p
Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami			
Obdobje zdravljenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Določeno časovno obdobje^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

Preglednica 6. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a
Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo		
Obdobje zdravljenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Določeno časovno obdobje^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p = 0,048$]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ($p = 0,0354$), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ($p = 0,0209$).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299, $p = 0,0413$).

Pediatrična populacija

Priporočila o odmerjanju posakonazola v obliki peroralne suspenzije za pediatrične bolnike ni mogoče dati. Kljub temu pa je bila pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let dokazana varnost in učinkovitost drugih oblik posakonazola (Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje). Za dodatne informacije glejte njuna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Posakonazol se absorbira z mediano vrednostjo t_{\max} 3 ure (nahranjeni bolniki). Farmakokinetika posakonazola je linearna po enkratnem in večkratnem dajanju odmerkov do 800 mg, zaužitih z zelo mastno hrano. Pri dajanju odmerkov nad 800 mg na dan bolnikom in zdravim prostovoljcem niso opazili nobenega nadaljnega povečanja izpostavljenosti zdravilu. Na tešče se je vrednost AUC povečala manj kot bi bilo sorazmerno odmerku nad 200 mg. Pri zdravih prostovoljcih na tešče so pokazali, da razdelitev celotnega dnevnega odmerka (800 mg) na 200 mg štirikrat na dan v primerjavi s 400 mg dvakrat na dan poveča izpostavljenost posakonazolu za 2,6-krat.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo pri zdravih prostovoljcih

Absorpcija posakonazola se je bistveno povečala, če so bolniki zaužili posakonazol v odmerku 400 mg (enkrat na dan) ob obroku z veliko količino maščob (~ 50 gramov maščobe) oziroma takoj po takšnem obroku, v primerjavi z jemanjem zdravila pred obrokom. Pri tem se je vrednost C_{\max} povečala za približno 330 %, vrednost AUC pa za približno 360 %. Vrednost AUC za posakonazol je 4-krat večja, če ga bolnik zaužije skupaj z zelo mastnim obrokom (~ 50 gramov maščobe) in približno 2,6-krat večja pri zaužitju z nemastnim obrokom ali s prehranskim dodatkom (14 gramov maščobe) v primerjavi s stanjem na tešče (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Porazdelitev

Posakonazol se počasi absorbira in počasi izloča, z velikim navideznim porazdelitvenim volumnom (1.774 litrov) in je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

Izločanje

Posakonazol se izloča počasi, s srednjo razpolovno dobo ($t_{1/2}$) 35 ur (razpon od 20 do 66 ur). Po uporabi ^{14}C -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; z urinom se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 do 10 dneh dajanja večkratnih odmerkov.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Otroci (< 18 let)

Po uporabi 800 mg posakonazola na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{av}) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva C_{av} , doseženi pri odraslih (starih ≥ 18 let). V študiji pri 136 nevtropeničnih pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, zdravljenih s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 18 mg/kg/dan, razdeljenih na tri odmerke dnevno, je približno 50 % bolnikov doseglo vnaprej določen cilj (C_{av} 7. dan med 500 ng/ml in 2.500 ng/ml).

Na splošno so bile izpostavljenosti večinoma višje pri starejših bolnikih (7 do < 18 let) kot pri mlajših bolnikih (2 do < 7 let).

Spol

Farmakokinetika posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

Starostniki

Pri starostnikih (24 preiskovancev, starih ≥ 65 let) so opazili povečanje C_{max} (26 %) in vrednosti AUC (29 %) v primerjavi z mlajšimi preiskovanci (24 preiskovancev, starih od 18 do 45 let). V kliničnih študijah učinkovitosti pa je bil profil varnosti posakonazola pri starostnikih podoben kot pri mlajših bolnikih.

Rasa

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in C_{max} posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

Telesna masa

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s telesno maso. Pri bolnikih s telesno maso > 120 kg se C_{av} zmanjša za 25 %, pri bolnikih s telesno maso < 50 kg pa se C_{av} poveča za 19 %. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ($n = 18$, očistek kreatinina ≥ 20 ml/min/1,73 m²) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ($n = 6$, očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m²) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3 do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so ≥ 3 mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na

psih in opicah niso opazali funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazali pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4,6-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1,4-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 1,4-krat oz. 4,6-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so se ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80
simetikon
natrijev benzoat (E211)
natrijev citrat dihidrat
citronska kislina monohidrat
glicerol
ksantanski gumi
tekoča glukoza
titanov dioksid (E171)
umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilalkohol in propilenglikol (E1520)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprt vsebnik: 3 leta

Po prvem odprtju vsebnika: 4 tedne

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

105 ml peroralne suspenzije v steklenički (rjavo steklo tipa IV), zaprti s plastično za otroke varno zaporko (iz polipropilena) in odmerno žličko (iz polistirena) z 2 oznakama: 2,5 ml in 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/320/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta (tableta)

Rumena, obložena tableta v obliki kapsule, dolga 17,5 mm in z vtisnjeno oznako "100" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- invazivne aspergiloze

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, in odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- invazivne aspergiloze, pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itraconazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itraconazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, in odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil peroralna suspenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Medsebojna nezamenljivost Noxafil tablet in Noxafil peroralne suspenzije

Tablet se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo s peroralno suspenzijo zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi kot peroralna suspenzija 40 mg/ml, 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo. Zdravilo Noxafil v obliki tablet na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot zdravilo Noxafil peroralna suspenzija pod obema pogoje (na tešče ali po jedi). Zato so tablete primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije.

Priporočeno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, in odraslih je podano v Preglednici 1.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več, s telesno maso 40 kg ali manj, je priporočljiva peroralna uporaba zdravila Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, in odraslih glede na indikacijo

Indikacija	Odmerek in trajanje zdravljenja (glejte poglavje 5.2)
Zdravljenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete ali 300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete ali 300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje) enkrat na dan. Vsak odmerek tablet se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Priporočamo, da zdravljenje skupno traja od 6 do 12 tednov. Menjava med intravensko in peroralno uporabo je sprejemljiva, če je klinično indicirana.
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola pri otrocih, mlajših od 2 let, nista dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Noxafil gastrorezistentne tablete je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj vode in se jih ne sme drobiti, žvečiti ali lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - Chronic Lymphocytic Leukaemia) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazola se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A, vključno s posakonazolom, in substrata CYP3A4 venetoklaksa lahko poveča toksičnost venetoklaksa, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in nevtropenije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Za podrobna navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi tablet običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Koncentracije posakonazola v plazmi se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo (glejte poglavje 5.2).

Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se C_{max} in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke

Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke niso opazili klinično pomembnih učinkov. Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke prilagoditev odmerka tablet posakonazola ni potrebna.

Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmere.

zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi vinke

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejema alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja.

Rifabutin

Posakonazol je povečal C_{max} rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala C_{max} sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona. Posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek ciklosporina, kot je potrebno.

Takrolimus

Posakonazol je povečal C_{max} takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek takrolimusa, kot je potrebno.

Zaviralci proteaze HIV

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala C_{max} peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo, je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Digoksin

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

Sulfonilsečnine

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin

Ker se vse-trans-retinojska kislina presnovi z jetrnimi encimi CYP450, predvsem s CYP3A4, lahko sočasna uporaba s posakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, poveča izpostavljenost tretinoinu, kar lahko povzroči povečano toksičnost (zlasti hiperkalcemijo). Med zdravljenjem in v naslednjih dneh po zdravljenju s posakonazolom je treba spremljati serumske koncentracije kalcija in po potrebi prilagoditi odmerek tretinoina.

Venetoklaks

V primerjavi z uporabo samega venetoklaksa v odmerku 400 mg, se je pri 12 bolnikih po 7-dnevni sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, in venetoklaksa v odmerku 50 mg, C_{max} venetoklaksa povečala za 1,6-krat, njegova AUC pa za 1,9-krat, pri sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola in venetoklaksa v odmerku 100 mg, pa se je C_{max} venetoklaksa povečala za 1,9-krat, njegova AUC pa za 2,4-krat (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (3,4-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,6-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinične študije, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Tablete posakonazola

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 104 zdravih prostovoljcih in 230 bolnikih, vključenih v klinično študijo antimikotične profilakse.

Varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet so ocenili pri 288 bolnikih, vključenih v klinično študijo zdravljenja aspergiloze, od katerih je 161 bolnikov prejemalo koncentrat za raztopino za infundiranje, 127 bolnikov pa tablete.

Zdravilo v obliki tablet so raziskali pri bolnikih z AML ali MDS in pri bolnikih po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT), vendar le pri tistih, ki so imeli bolezen presadka proti gostitelju (GVHD) ali tveganje zanjo. Najdaljša izpostavljenost zdravilu v obliki tablet je bila krajša kot izpostavljenost zdravilu v obliki peroralne suspenzije. Plazemska izpostavljenost zdravilu iz tablet je bila večja od tiste, ki so jo opazili pri peroralni suspenziji.

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 230 bolnikih, vključenih v ključno klinično študijo. Bolnike so vključili v neprimerjalno študijo farmakokinetike in varnosti tablet posakonazola, uporabljenih za antimikotično profilakso. Bolniki so imeli oslabiljen imunski sistem in osnovne bolezni, med njimi hematološke malignome, nevtropenijo po kemoterapiji, GVHD ali so bili po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT). Srednji čas zdravljenja s posakonazolom je bil 28 dni. Dvajset bolnikov je prejemalo dnevni odmerek 200 mg, 210 bolnikov pa dnevni odmerek 300 mg (po uporabi dvakrat na dan 1. dan v obeh skupinah).

Varnost posakonazola v obliki tablet in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so raziskali tudi v kontrolirani študiji zdravljenja invazivne aspergiloze. Najdaljše trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze je bilo podobno, kot je bilo raziskano za peroralno suspenzijo kot zadnjo možnost zdravljenja ("rešilno zdravljenje"), in je bilo daljše kot tisto s tabletami ali koncentratom za raztopino za infundiranje, uporabljenimi za profilakso.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	alergijska reakcija
Redki:	preobčutljivostna reakcija

Bolezni endokrinega sistema Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi, psevdoadosteronizem
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija
Bolezni živčevja Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija <i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
Bolezni prebavil Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije

Redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil	
Občasni:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Redki:	ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	menstrualne motnje
Redki:	bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost
Občasni:	edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice
Redki:	edem jezika, edem obraza
Preiskave	
Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami, koncentratom za raztopino za infundiranje in gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo

§ Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tablet posakonazola ni.

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan med kliničnimi študijami, niso drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02AC04.

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *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*, in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Na voljo so naslednji podatki *in vitro*, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto *Aspergillus*, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales* spp (n = 81) 2 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - susceptible); odporni (R - resistant)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste Candide.

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravljenj naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

Klinične izkušnje

Povzetek študije posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet za zdravljenje invazivne aspergiloze

Varnost in učinkovitost posakonazola za zdravljenje bolnikov z invazivno aspergilozo so ocenili v dvojno slepi, kontrolirani študiji (študija 69) pri 575 bolnikih z dokazanimi, verjetnimi ali možnimi invazivnimi glivnimi okužbami po merilih EORTC/MSG.

Bolniki so prejeli posakonazol (n = 288) v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet v odmerku 300 mg na dan (2-krat na dan 1. dan). Bolniki v primerjalni skupini so prejeli vorikonazol (n = 287) intravensko v odmerku 6 mg/kg 2-krat na dan 1. dan in potem 4 mg/kg 2-krat na dan ali peroralno v odmerku 300 mg 2-krat na dan 1. dan in potem 200 mg 2-krat na dan. Mediani čas zdravljenja s posakonazolom je bil 67 dni in z vorikonazolom 64 dni.

V populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT - intent-to-treat) (vsi preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila) je 288 bolnikov prejelo posakonazol in 287 bolnikov vorikonazol. Populacija celotnega nabora za analizo (FAS - full analysis set) je podskupina vseh preiskovancev znotraj populacije z-namenom-zdravljenja, ki so bili neodvisno razvrščeni na dokazano ali verjetno invazivno aspergilozo: 163 preiskovancev za posakonazol in 171 preiskovancev za vorikonazol. V teh dveh populacijah je umrljivost zaradi vseh vzrokov prikazana v preglednici 3, celotni klinični odziv pa v preglednici 4.

Preglednica 3. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: umrljivost zaradi vseh vzrokov 42. dan ter 84. dan pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) in pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95 % IZ)
	N	n (%)	N	n (%)	
Umrlijivost pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) 42. dan	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Umrlijivost pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) 84. dan	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2.5 % (-9,9; 4,9)
Umrlijivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 42. dan	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0.3 % (-8,2; 8,8)
Umrlijivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 84. dan	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3.1 % (-6,9; 13,1)

* Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinen in Nurminen s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.

Preglednica 4. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: celotni klinični odziv 6. teden ter 12. teden pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95 % IZ)
	N	Uspeh (%)	N	Uspeh (%)	
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 6. teden	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 12. teden	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* Uspešen celotni klinični odziv je bil opredeljen kot preživetje z delnim ali popolnim odzivom. Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinen in Nurminen s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.

Povzetek premostitvene študije s tabletami posakonazola

Študija 5615 je bila neprimerjalna, multicentrična študija za oceno farmakokinetičnih lastnosti, varnosti in prenašanja tablet posakonazola. Študijo 5615 so izvedli pri podobni populaciji bolnikov, kot je bila pred tem preučena v ključnem kliničnem programu s peroralno suspenzijo posakonazola. S podatki o farmakokinetiki in varnosti iz študije 5615 je bila opravljena premostitev na obstoječe podatke (vključno s podatki o učinkovitosti), pridobljene s peroralno suspenzijo.

Populacija preiskovancev je vključevala: 1) bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija, oziroma 2) bolnike, ki so imeli opravljeno presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT) in so prejeli imunosupresivno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje GVHD. Ocenili so skupini z dvema različnima odmerjanjema: 200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan (del IA) in 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan (del IB in del 2).

Zaporedne farmakokinetične vzorce so vzeli 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja 8. dan, in sicer vsem preiskovancem iz dela 1 in podskupini preiskovancev iz dela 2. Poleg tega so redko razporejene farmakokinetične vzorce odvzeli ob več dneh v stanju dinamičnega ravnovesja pred naslednjim odmerkom (C_{min}) za večjo populacijo preiskovancev. Na podlagi povprečnih koncentracij C_{min} je bilo mogoče za 186 preiskovancev, ki so prejeli 300 mg, izračunati predvideno povprečno koncentracijo (C_{av}). Farmakokinetična analiza pri bolnikih s C_{av} je pokazala, da je 81 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkrat na dan, doseglo predvideno C_{av} v stanju dinamičnega ravnovesja od 500 do 2.500 ng/ml. En preiskovanec (< 1 %) je imel predvideno C_{av} pod 500 ng/ml in 19 % preiskovancev je imelo predvideno C_{av} nad 2.500 ng/ml. Preiskovanci so dosegli povprečno predvideno C_{av} v stanju dinamičnega ravnovesja 1.970 ng/ml.

Preglednica 5 prikazuje primerjavo izpostavljenosti (C_{av}) po uporabi tablet posakonazola in peroralne suspenzije posakonazola v terapevtskih odmerkih pri bolnikih, predstavljeno z analizo kvartilov. Izpostavljenost je po uporabi tablet na splošno večja kot po uporabi peroralne suspenzije posakonazola, vendar pa se ena in druga prekrivata.

Preglednica 5. Analiza kvartilov C_{av} ključnih študij pri bolnikih z uporabo tablet in peroralne suspenzije posakonazola

	Tablete posakonazola	Peroralna suspenzija posakonazola		
	Profilaksa pri AML in HSCT Študija 5615	Profilaksa pri GVHD Študija 316	Profilaksa pri nevtropeniji Študija 1899	Zdravljenje - invazivna aspergiloza Študija 0041
	300 mg enkrat na dan (1. dan 300 mg dvakrat na dan)*	200 mg trikrat na dan	200 mg trikrat na dan	200 mg štirikrat na dan (hospitalizirani), nato 400 mg dvakrat na dan
Kvartil	Razpon pC_{av} (ng/ml)	Razpon C_{av} (ng/ml)	Razpon C_{av} (ng/ml)	Razpon C_{av} (ng/ml)
Kv1	442–1.223	22–557	90–322	55–277
Kv2	1.240–1.710	557–915	322–490	290–544
Kv3	1.719–2.291	915–1.563	490–734	550–861
Kv4	2.304–9.523	1.563–3.650	734–2.200	877–2.010
<p>pC_{av}: predvidena C_{av} C_{av} = povprečna koncentracija, merjena v stanju dinamičnega ravnovesja *20 bolnikov je prejelo 200 mg enkrat na dan (200 mg dvakrat na dan 1. dan)</p>				

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

Invazivna aspergiloza

V neprimerjalni študiji (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 6, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

Preglednica 6. Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Uspešnost po vrstah		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. ²		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

Fusarium spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itraconazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itraconazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

Kromblastomikoza/micetom

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella spp.*

Kokcidioidomikoza

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)

Opravljeni sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirana, dvojno slepa študija s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itraconazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itraconazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 7 in 8. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

Preglednica 7. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a	Vrednost p
Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami			
Obdobje zdravljenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Določeno časovno obdobje^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

Preglednica 8. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a
Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo		
Obdobje zdravljenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Določeno časovno obdobje^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p = 0,048$]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ($p = 0,0354$), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ($p = 0,0209$).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299, $p = 0,0413$).

Pediatrična populacija

Izkušenj s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih je malo.

V študiji zdravljenja invazivne aspergiloze so s posakonazolom v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet 300 mg/dan (2-krat na dan 1. dan in potem enkrat na dan) zdravili tri bolnike, stare od 14 do 17 let.

Varnost in učinkovitost posakonazola (Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje) sta bili dokazani pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let. Uporabo posakonazola v teh starostnih skupinah podpirajo dokazi iz ustreznih in dobro kontroliranih študij posakonazola pri odraslih ter podatki o farmakokinetiki in varnosti iz pediatričnih študij (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih študijah niso ugotovili novih varnostnih signalov, povezanih z uporabo posakonazola pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu in vrednosti MIC (AUC/MIC) ter kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Posebej pomembno je, da poskušamo zagotoviti, da pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom*, dosežemo največje plazemske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja).

Absorpcija

Tablete posakonazola se absorbirajo s srednjo vrednostjo t_{max} od 4 do 5 ur in imajo po enkratnem in večkratnih odmerkih do 300 mg odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Po enkratnem odmerku 300 mg posakonazola v tabletah po zelo mastnem obroku sta bili pri zdravih prostovoljcih $AUC_{0-72\text{ ur}}$ in C_{max} večji kot po uporabi na tešče ($AUC_{0-72\text{ ur}}$ 51 % in C_{max} 16 %). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela se je C_{av} posakonazola med uporabo pri obroku povečala za 20 % v primerjavi z uporabo na tešče.

Plazemske koncentracije posakonazola se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo. Razlog za časovno odvisnost pojava ni popolnoma jasen.

Porazdelitev

Po uporabi tablet je povprečni navidezni volumen porazdelitve posakonazola 394 l (42 %) in v študijah pri zdravih prostovoljcih sega od 294 do 583 l.

Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

Izločanje

Po uporabi tablet je izločanje posakonazola počasno; povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je 29 ur (razpon od 26 do 31 ur) in povprečni navidezni očistek sega od 7,5 do 11 l/uro. Po uporabi ^{14}C -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; z urinom se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Plazemska koncentracija v stanju

dinamičnega ravnovesja je dosežena do 6. dne pri uporabi 300 mg odmerka (enkrat na dan po začetnem odmerku dvakrat na dan 1. dan).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela, ki je ocenjeval farmakokinetiko posakonazola, so predvideli koncentracije posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg enkrat na dan (po uporabi 2-krat na dan 1. dan) za zdravljenje invazivne aspergiloze in profilakso invazivnih glivnih okužb.

Preglednica 9. Populacijska predvidena mediana (10. percentil, 90. percentil) koncentracij posakonazola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po uporabi posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg 1-krat na dan (2-krat na dan 1. dan)

Schema	Populacija	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablete (na tešče)	Profilaksa	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat za raztopino za infundiranje	Profilaksa	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Populacijska farmakokinetična analiza posakonazola pri bolnikih kaže, da rasa, spol, okvara ledvic in bolezen (profilaksa ali zdravljenje) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko posakonazola.

Otroci (< 18 let)

Izkušenj s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih je malo ($n = 3$).

Pri pediatričnih bolnikih so ocenili farmakokinetiko peroralne suspenzije posakonazola. Po uporabi peroralne suspenzije posakonazola 800 mg na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml).

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let, ni na voljo. Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{av}) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva C_{av} , doseženi pri odraslih (starih ≥ 18 let).

Spol

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

Starostniki

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki.

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s starostjo. C_{av} posakonazola je med mladimi in starejšimi bolniki (≥ 65 let) na splošno primerljiva, toda pri zelo starih bolnikih (≥ 80 let) se je C_{av} povečala za 11 %. Zato je priporočljivo zelo stare bolnike (≥ 80 let) skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri mladih in starejših (≥ 65 let) osebah primerljiva.

Farmakokinetične razlike glede na starost niso klinično pomembne, zato odmerka ni treba prilagoditi.

Rasa

O uporabi tablet posakonazola pri različnih rasah ni dovolj podatkov.

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in C_{max} posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

Telesna masa

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s telesno maso. Pri bolnikih s telesno maso > 120 kg se C_{av} zmanjša za 25 %, pri bolnikih s telesno maso < 50 kg pa se C_{av} poveča za 19 %. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ($n = 18$, očistek kreatinina ≥ 20 ml/min/1,73 m²) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ($n = 6$, očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m²) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3- do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so ≥ 3 mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opazili funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,5-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,1-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,1-krat (podgane) oz. 8,5-krat (opice) večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so se ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predklinični študiji intravenske uporabe posakonazola pri zelo mladih psih (ki so zdravilo prejeli v starosti od 2 do 8 tednov) so pri živalih, ki so prejemale zdravilo, opazili večjo pojavnost povečanja možganskih prekatov kot pri živalih v kontrolni skupini. Po nadaljnjem 5-mesečnem obdobju brez zdravljenja med kontrolno skupino živali in skupino, ki je prejemale zdravilo, niso opazili razlike v pojavnosti povečanja možganskih prekatov. Psi, pri katerih se je pojavila ta sprememba, niso imeli nevroloških, vedenjskih ali razvojnih nepravilnosti. Podobne spremembe niso ugotovili niti med peroralno uporabo posakonazola pri mladih psih (starih od 4 dni do 9 mesecev) niti pri intravenski uporabi posakonazola pri mladih psih (starih od 10 tednov do 23 tednov). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid dentalnega tipa
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete so pakirane v pretisni omot iz PVC/poliklorotrifluoroetilen laminata z aluminijasto folijo, skozi katero se potisne tableta.

Noxafil gastrorezistentne tablete so pakirane v pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 24 (2 x 12) ali 96 (8 x 12) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.

En mililiter vsebuje 18 mg posakonazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 462 mg (20 mmol) natrija.

Ena viala vsebuje 6.680 mg ciklodekstrina (v obliki natrijevega sulfobutilbetadeksata (SBECD)).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra, brezbarvna do rumena tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- invazivne aspergiloze

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih in pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- invazivne aspergiloze, pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itraconazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itraconazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri odraslih in pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikov presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil peroralna suspenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi za peroralno uporabo (Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete, 40 mg/ml peroralna suspenzija in 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo). Prehod na peroralno uporabo je priporočljiv takoj, ko to dopušča bolnikovo stanje (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

Indikacija	Odmerek in trajanje zdravljenja (glejte poglavje 5.2)
Zdravljenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Začetni odmerek 300 mg zdravila Noxafil (300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje ali tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje ali tri 100-mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek tablet se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Priporočamo, da zdravljenje skupno traja od 6 do 12 tednov. Menjava med intravensko in peroralno uporabo je sprejemljiva, če je klinično indicirana.
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	Odrasli: Začetni odmerek 300 mg zdravila Noxafil dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
	Pediatrični bolniki, stari od 2 do manj kot 18 let: Začetni odmerek 6 mg/kg (do najvišjega odmerka 300 mg) dvakrat na dan prvi dan, nato 6 mg/kg (do najvišjega odmerka 300 mg) enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	Odrasli: Začetni odmerek 300 mg zdravila Noxafil dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z AML ali MDS je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm ³ .
	Pediatrični bolniki, stari od 2 do manj kot 18 let: Začetni odmerek 6 mg/kg (do najvišjega odmerka 300 mg) dvakrat na dan prvi dan, nato 6 mg/kg (do najvišjega odmerka 300 mg) enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm ³ .

Zdravilo Noxafil je treba dajati po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus. Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru. Če je zdravilo dano po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut (glejte poglavji 4.8 in 6.6).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) je treba pričakovati kopičenje intravenskega vehikla, natrijevega sulfobutilbetadeksata (SBECD). Pri teh bolnikih je treba uporabljati peroralne oblike zdravila Noxafil, razen če ocena razmerja koristi in tveganja za posameznega bolnika upravičuje uporabo zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje. Pri teh bolnikih je treba natančno kontrolirati koncentracijo kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Kliničnih podatkov ni na voljo.

Zaradi predkliničnih zadržkov v zvezi z varnostjo (glejte poglavje 5.3) se zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Način uporabe

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6). Zdravilo Noxafil je treba dajati po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski (i.v.) infuziji približno 90 minut (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.

Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru. Če je zdravilo dano po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut, da se zmanjša verjetnost reakcij na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - Chronic Lymphocytic Leukaemia) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje bolnikov s hudo okvaro ledvic

Zaradi razlik v izpostavljenosti je treba bolnike s hudo okvaro ledvic skrbno spremljati glede prebijajočih (breakthrough) glivnih okužb (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazola se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Pri bolnikih je bila povprečna največja koncentracija v plazmi (C_{max}) po uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje 4-krat večja kot po uporabi peroralne suspenzije. Večjega vpliva na interval QTc ni mogoče izključiti. Posebna previdnost se priporoča v primerih, ko se posakonazol uporablja po periferni poti, kajti zaradi priporočenega časa infundiranja (30 minut) se C_{max} lahko dodatno poveča.

Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A, vključno s posakonazolom, in substrata CYP3A4 venetoklaksa lahko poveča toksičnost venetoklaksa, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in nevtropenije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Za podrobna navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Pri nekaterih bolnikih se lahko koncentracija posakonazola v plazmi po njegovi uporabi sčasoma poveča (glejte poglavje 5.2).

Tromboembolični dogodki

Obstaja potencialno tveganje tromboemboličnih dogodkov pri uporabi posakonazola v obliki intravenskega koncentrata za raztopino za infundiranje, vendar ga v kliničnih študijah niso opazili. V kliničnih študijah so opazili tromboflebitis. Potrebno je biti pozoren na pojav kakršnega koli znaka ali simptoma tromboemboličnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Natrij

To zdravilo vsebuje 462 mg (20 mmol) natrija na vialo, kar je enako 23 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Najvišji dnevni odmerek tega zdravila je enak 46 % najvišjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ima visoko vsebnost natrija. To je še posebej treba upoštevati pri tistih, ki so na dieti z majhnim vnosom soli.

Ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 6.680 mg ciklodekstrina na vialo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih med uporabo peroralne suspenzije ali zgodnje oblike tablet posakonazola. Vsa medsebojna delovanja s posakonazolom v peroralni suspenziji razen tistih, ki vplivajo na absorpcijo posakonazola (zaradi pH v želodcu ali motilitete želodca), so pomembna tudi za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje.

Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirensa se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se C_{max} in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi vinke

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi

neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja.

Rifabutin

Po peroralni uporabi je posakonazol povečal C_{\max} rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala C_{\max} sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona. Posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek ciklosporina, kot je potrebno.

Takrolimus

Posakonazol je povečal C_{\max} takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek takrolimusa, kot je potrebno.

Zaviralci proteaze HIV

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{\max} atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih

preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala C_{max} peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Digoksin

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

Sulfonilsečnine

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin

Ker se vse-trans-retinojska kislina presnovi z jetrnimi encimi CYP450, predvsem s CYP3A4, lahko sočasna uporaba s posakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, poveča izpostavljenost tretinoinu, kar lahko povzroči povečano toksičnost (zlasti hiperkalcemijo). Med zdravljenjem in v naslednjih dneh po zdravljenju s posakonazolom je treba spremljati serumske koncentracije kalcija in po potrebi prilagoditi odmerke tretinoina.

Venetoklaks

V primerjavi z uporabo samega venetoklaksa v odmerku 400 mg, se je pri 12 bolnikih po 7-dnevni sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, in venetoklaksa v odmerku 50 mg, C_{max} venetoklaksa povečala za 1,6-krat, njegova AUC pa za 1,9-krat, pri sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola in venetoklaksa v odmerku 100 mg, pa se je C_{max} venetoklaksa povečala za 1,9-krat, njegova AUC pa za 2,4-krat (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (2,8-krat tolikšna izpostavljenost, kot je dosežena z intravenskim odmerkom 300 mg pri človeku) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (3,4-krat tolikšna izpostavljenost kot z intravenskim odmerkom 300 mg pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinične študije, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje

Varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so ocenili pri 72 zdravih prostovoljcih in 268 bolnikih, vključenih v klinično študijo antimikotične profilakse.

Varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet so ocenili pri 288 bolnikih, vključenih v klinično študijo zdravljenja aspergiloze, od katerih je 161 bolnikov prejemalo koncentrat za raztopino za infundiranje, 127 bolnikov pa tablete.

Posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so raziskali pri bolnikih z AML ali MDS in pri bolnikih s HSCT, vendar le pri tistih, ki so imeli bolezen presadka proti gostitelju (GVHD) ali tveganje zanjo. Najdaljša izpostavljenost zdravilu v koncentratu za raztopino za infundiranje je bila krajša kot izpostavljenost zdravilu v obliki peroralne suspenzije. Plazemska izpostavljenost zdravilu iz raztopine za infundiranje je bila večja od tiste, ki so jo opazili pri peroralni suspenziji.

V prvotnih študijah pri zdravih prostovoljcih je uporabo enkratnega odmerka posakonazola, infundiranega v 30 minutah po perifernem venskem katetru, spremljala 12 % pojavnost reakcij na mestu infundiranja (4 % pojavnost tromboflebitisa). Večkratni odmerki posakonazola, uporabljeni po perifernem venskem katetru, so bili povezani s tromboflebitisom (pojavnost 60 %). Zato so v poznejših študijah posakonazol dajali po centralnem venskem katetru. Če centralni venski kateter ni bil na voljo, so bolniki lahko dobili enkratno 30-minutno infuzijo po perifernem venskem katetru. Če periferno infundiranje traja več kot 30 minut, to poveča pojavnost reakcij na mestu infundiranja in tromboflebitisa.

Varnost posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje so v kliničnih študijah ocenili pri 268 bolnikih. Bolnike so vključili v neprimerjalno študijo farmakokinetike in varnosti posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, uporabljenega za antimikotično profilakso (študija 5520). Enajst bolnikov je dobilo enkratni odmerek 200 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, 21 bolnikov je dobivalo dnevni odmerek 200 mg mediano 14 dni, 237 bolnikov pa je dobivalo dnevni odmerek 300 mg mediano 9 dni. Podatkov o varnosti za več kot 28-dnevno uporabo ni. Podatkov o varnosti pri starejših bolnikih je malo.

Najpogosteje poročani neželeni učinek (> 25 %), ki se je pojavil med intravensko fazo uporabe posakonazola v odmerku 300 mg enkrat na dan, je bila driska (32 %).

Najpogostejši neželeni učinek (> 1 %), ki je povzročil prekinitev uporabe posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v odmerku 300 mg enkrat na dan, je bila AML (1 %).

Varnost posakonazola v obliki tablet in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so raziskali tudi v kontrolirani študiji zdravljenja invazivne aspergiloze. Najdaljše trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze je bilo podobno, kot je bilo raziskano za peroralno suspenzijo kot zadnjo možnost zdravljenja ("rešilno zdravljenje"), in je bilo daljše kot tisto s tabletami ali koncentratom za raztopino za infundiranje, uporabljenimi za profilakso.

Varnost posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje

Varnost posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so ocenili pri 115 pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki so zdravilo prejeli profilaktično. Pediatrični bolniki z imunsko oslabelelostjo in znano ali pričakovano nevtropenijo so bili izpostavljeni posakonazolu v odmerkih 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oziroma 6 mg/kg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se na splošno ujemali z neželenimi učinki, pričakovanimi v pediatrični onkološki populaciji, zdravljeni zaradi malignomov, ali z varnostnim profilom posakonazola pri odraslih.

Med zdravljenjem najpogosteje poročani neželeni učinki (>2 %) so bili zvišanje alanin aminotransferaze (2,6 %), zvišanje aspartat aminotransferaze (3,5 %) in izpuščaj (2,6 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	alergijska reakcija
Redki:	preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi, psevdoadosteronizem
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija
Občasni:	hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja
Redki:	psihotična motnja, depresija
Bolezni živčevja	
Pogosti:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija
Občasni:	konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost
Redki:	cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni	
Občasni:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida
Redki:	diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni	
Občasni:	sindrom dolgega QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Redki:	<i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	hipotenzija, tromboflebitis, vaskulitis
Redki:	pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja
Redki:	pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis

Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje
Občasni:	pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih
Redki:	krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT)
Občasni:	okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter
Redki:	odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaj, pruritus
Občasni:	razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije
Redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil	
Občasni:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Redki:	ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	menstrualne motnje
Redki:	bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost
Občasni:	edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, bolečine na mestu infundiranja, flebitis na mestu infundiranja, tromboza na mestu infundiranja, vnetje sluznice
Redki:	edem jezika, edem obraza
Preiskave	
Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami, koncentratom za raztopino za infundiranje in gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo

§ Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med spremljanjem v obdobju trženja so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje ni.

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan med kliničnimi študijami, niso drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02A C04.

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *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* in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Na voljo so naslednji podatki *in vitro*, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto *Aspergillus*, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales* spp (n = 81) 2 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - susceptible); odporni (R - resistant)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste Candide.

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravil naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

Klinične izkušnje

Povzetek premostitvene študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje

Študija 5520 je bila neprimerjalna, multicentrična študija za oceno farmakokinetičnih lastnosti, varnosti in prenašanja posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje.

Študija 5520 je zajela skupno 279 preiskovancev, vključno z 268, ki so dobili vsaj en odmerek posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje. Kohorta 0 je bila namenjena za oceno prenašanja enkratnega odmerka posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje, uporabljenega po centralni liniji.

Populacija preiskovancev za kohorti 1 in 2 je obsegala bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija. V kohortah 1 in 2 so ocenili skupini z dvema različnima odmerjanjema: 200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan (kohorta 1) ter 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan (kohorta 2).

Populacija preiskovancev v kohorti 3 je vključevala: 1) bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija, oziroma 2) bolnike, ki so imeli opravljeno presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT) in so prejeli imunosupresivno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje GVHD. Te vrste bolnikov so predhodno preučevali v ključni kontrolirani študiji peroralne suspenzije posakonazola. Na podlagi rezultatov o farmakokinetiki in varnosti v kohortah 1 in 2 so vsi preiskovanci v kohorti 3 dobili 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan.

Povprečna starost celotne populacije je bila 51 let (razpon 18-82 let), 95 % je bilo belcev, največja etnična skupina ni bila hispanskega oziroma latinskega porekla (92 %), 55 % je bilo moških. Primarni razlog zdravljenja v študiji sta bila ob vstopu v študijo AML ali MDS pri 155 (65 %) preiskovancih in HSCT pri 82 (35 %) preiskovancih.

Zaporedne farmakokinetične vzorce so vzeli 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja 14. dan vsem preiskovancem v kohorti 1 in 2 ter 10. dan podskupini preiskovancev v kohorti 3. Ta zaporedna farmakokinetična analiza je pokazala, da je 94 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkrat na dan, v stanju dinamičnega ravnovesja doseglo C_{av} od 500 do 2.500 ng/ml [C_{av} je bila povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja, izračunana kot AUC/odmerni interval (24 ur)]. Ta izpostavljenost je bila izbrana glede na farmakokinetiko/farmakodinamiko peroralne suspenzije posakonazola. Preiskovanci, ki so dobivali 300 mg enkrat na dan, so v stanju dinamičnega ravnovesja dosegli povprečno C_{av} 1.500 ng/ml.

Povzetek študije posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet za zdravljenje invazivne aspergiloze

Varnost in učinkovitost posakonazola za zdravljenje bolnikov z invazivno aspergilozo so ocenili v dvojno slepi, kontrolirani študiji (študija 69) pri 575 bolnikih z dokazanimi, verjetnimi ali možnimi invazivnimi glivnimi okužbami po merilih EORTC/MSG.

Bolniki so prejeli posakonazol (n = 288) v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet v odmerku 300 mg na dan (2-krat na dan 1. dan). Bolniki v primerjalni skupini so prejeli vorikonazol (n = 287) intravensko v odmerku 6 mg/kg 2-krat na dan 1. dan in potem 4 mg/kg vorikonazola (intravensko) 2-krat na dan ali peroralno v odmerku 300 mg 2-krat na dan 1. dan in potem 200 mg 2-krat na dan. Mediani čas zdravljenja s posakonazolom je bil 67 dni in z vorikonazolom 64 dni.

V populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT - intent-to-treat) (vsi preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila) je 288 bolnikov prejelo posakonazol in 287 bolnikov vorikonazol. Populacija celotnega nabora za analizo (FAS - full analysis set) je podskupina vseh preiskovancev znotraj populacije z-namenom-zdravljenja, ki so bili neodvisno razvrščeni na dokazano ali verjetno invazivno aspergilozo: 163 preiskovancev za posakonazol in 171 preiskovancev za vorikonazol. V teh dveh populacijah je umrljivost zaradi vseh vzrokov prikazana v preglednici 3, celotni klinični odziv pa v preglednici 4.

Preglednica 3. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: umrljivost zaradi vseh vzrokov 42. dan ter 84. dan pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) in pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95 % IZ)
	N	n (%)	N	n (%)	
Umrlijivost pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) 42. dan	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Umrlijivost pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) 84. dan	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2.5 % (-9,9; 4,9)
Umrlijivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 42. dan	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0.3 % (-8,2; 8,8)
Umrlijivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 84. dan	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3.1 % (-6,9; 13,1)

* Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinen in Nurminen s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.

Preglednica 4. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: celotni klinični odziv 6. teden ter 12. teden pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95 % IZ)
	N	Uspeh (%)	N	Uspeh (%)	
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 6. teden	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 12. teden	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4 % (-13,9; 7,1)

* Uspešen celotni klinični odziv je bil opredeljen kot preživetje z delnim ali popolnim odzivom. Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinen in Nurminen s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.

Povzetek premostitvene študije z gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo in koncentratom za raztopino za infundiranje

Farmakokinetiko in varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo so ocenili pri 115 pediatričnih preiskovancih v starosti od 2 do manj kot 18 let v nerandomizirani, multicentrični, odprti sekvenčni študiji povečevanja odmerka (študija 097). Pediatrični preiskovanci z imunsko oslabelelostjo in znano ali pričakovano nevtropenijo so bili izpostavljeni posakonazolu v odmerkih 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oziroma 6,0 mg/kg na dan (dvakrat na dan 1. dan). Vseh 115 preiskovancev je začetno prejelo posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje vsaj 7 dni in 63 preiskovancev je potem prešlo na gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo. V povprečju je celotno zdravljenje (posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje in v gastrorezistentnem prašku in vehiklu za peroralno suspenzijo) pri vseh zdravljenih preiskovancih skupaj trajalo 20,6 dni (glejte poglavje 5.2).

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

Invazivna aspergiloza

V neprimerjalni študiji zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itrakonazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 5, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

Preglednica 5. Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Uspešnost po vrstah		
Vse mikološko potrjene <i>Aspergillus</i> spp. ³		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

³Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste.

Kromoblastomikoza/micetom

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

Kokcidiodomikoza

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)

Opravljeni sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirana, dvojno slepa študija s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itrakonazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 6 in 7. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

Preglednica 6. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a	Vrednost p
Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami			
Obdobje zdravljenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Določeno časovno obdobje^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

Preglednica 7. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a
Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo		
Obdobje zdravljenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Določeno časovno obdobje^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p = 0,048$]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ($p = 0,0354$), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ($p = 0,0209$).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299, $p = 0,0413$).

Pediatrična populacija

Izkušenj s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje pri pediatričnih bolnikih je malo.

V študiji zdravljenja invazivne aspergiloze so s posakonazolom v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet 300 mg/dan (2-krat na dan 1. dan in potem enkrat na dan) zdravili tri bolnike, stare od 14 do 17 let.

Varnost in učinkovitost posakonazola (Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje) sta bili dokazani pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let. Uporabo posakonazola v teh starostnih skupinah podpirajo dokazi iz ustreznih in dobro kontroliranih študij posakonazola pri odraslih ter podatki o farmakokinetiki in varnosti iz pediatričnih študij (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih študijah niso ugotovili novih varnostnih signalov, povezanih z uporabo posakonazola pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Varnost in učinkovitost zdravila Noxafil pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu in vrednosti MIC (AUC/MIC) ter kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Posebej pomembno je, da poskušamo zagotoviti, da pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom*, dosežemo največje plazemske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja).

Porazdelitev

Po uporabi 300 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v 90 minutah je bila povprečna največja koncentracija na koncu infundiranja 3.280 ng/ml (74 % KV). Farmakokinetika posakonazola je v območju terapevtskih odmerkov (od 200 do 300 mg) sorazmerna odmerku tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju. Volumen porazdelitve posakonazola je 261 l, kar kaže na zunajžilno porazdelitev.

Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka posakonazola v peroralni suspenziji.

Izločanje

Po uporabi 300 mg posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje je izločanje posakonazola počasno; povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je 27 ur in povprečni očistek 7,3 l/uro. Po uporabi ^{14}C -posakonazola v obliki peroralne suspenzije se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; z urinom se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 6. dne pri uporabi 300 mg odmerka (enkrat na dan po začetnem odmerku dvakrat na dan 1. dan).

Plazemske koncentracije posakonazola so se po uporabi enkratnega odmerka posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje v območju 50-200 mg povečale več kot sorazmerno z odmerkom, medtem ko so bila v območju 200-300 mg povečanja odvisna od odmerka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela, ki je ocenjeval farmakokinetiko posakonazola, so predvideli koncentracije posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so

prejemali posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg enkrat na dan (po uporabi 2-krat na dan 1. dan) za zdravljenje invazivne aspergiloze in profilakso invazivnih glivnih okužb.

Preglednica 8. Populacijska predvidena mediana (10. percentil, 90. percentil) koncentracij posakonazola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po uporabi posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg 1-krat na dan (2-krat na dan 1. dan)

Shema	Populacija	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablete (na tešče)	Profilaksa	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat za raztopino za infundiranje	Profilaksa	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Populacijska farmakokinetična analiza posakonazola pri bolnikih kaže, da rasa, spol, okvara ledvic in bolezen (profilaksa ali zdravljenje) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko posakonazola.

Otroci (< 18 let)

Izkušnje s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje pri pediatričnih bolnikih je v študiji zdravljenja invazivne aspergiloze malo (n = 3) (glejte poglavji 4.2. in 5.3).

Povprečni farmakokinetični parametri po dajanju večkratnih odmerkov posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo pri nevtropeničnih pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let so prikazani v Preglednici 9. Bolnike so vključili v 2 starostni skupini. Prejemali so posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in posakonazol v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo v odmerkih 6 mg/kg (najvišji odmerek 300 mg) enkrat na dan (dvakrat na dan prvi dan) (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 9. Povzetek geometrične sredine farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja (% geometrični koeficient variacije) po večkratnih odmerkih 6 mg/kg posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in posakonazola v obliki gastrozistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo pri pediatričnih bolnikih z nevtropenijo ali pričakovano nevtropenijo

Starostna skupina	Način uporabe	N	AUC _{0-24 ur} (ng·ur/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (ur)	CL/F‡ (l/ur)
2 do < 7 let	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 do 17 let	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 v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje; PFS= posakonazol v obliki gastrozistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo; AUC_{0-24 ur} = površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa nič do 24 ur; C_{max} = največja opažena koncentracija; C_{min} = najmanjša opažena plazemska koncentracija; T_{max} = čas največje opažene koncentracije, CL/F = navidezni celokupni očistek iz telesa
* C_{av} = čas povprečnih koncentracij (tj. AUC_{0-24 ur}/24 ur)
† mediana (najmanjša-največja)
‡ očistek (CL za IV in CL/F za PFS)

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela za ocenjevanje farmakokinetike posakonazola in napovedane izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih je ciljna izpostavljenost s povprečno koncentracijo (C_{av}) posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1.200 ng/ml in C_{av} ≥ 500 ng/ml pri približno 90 % bolnikov dosežena s priporočenim odmerkom posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in gastrozistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo. Simulacije z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela predvidevajo C_{av} ≥ 500 ng/ml pri 90 % pediatričnih bolnikov s telesno maso vsaj 40 kg, pri katerih je uporabljen odmerek posakonazola za odrasle v obliki gastrozistentnih tablet (300 mg dvakrat na dan 1. dan in 300 mg enkrat na dan, z 2. dnevom naprej).

Populacijska farmakokinetična analiza posakonazola pri pediatričnih bolnikih kaže, da starost, spol, okvara ledvic in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko posakonazola.

Spol

Farmakokinetika posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje je pri moških in ženskah primerljiva.

Starostniki

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki.

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s starostjo. C_{av} posakonazola je med mladimi in starejšimi bolniki (≥ 65 let) na splošno primerljiva, toda pri zelo starih bolnikih (≥ 80 let) se je C_{av} povečala za 11 %. Zato je priporočljivo zelo stare bolnike (≥ 80 let) skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

Farmakokinetika posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje je pri mladih in starejših (≥ 65 let) osebah primerljiva.

Farmakokinetične razlike glede na starost niso klinično pomembne, zato odmerka ni treba prilagoditi.

Rasa

O uporabi posakonazola v koncentratu za raztopino za infundiranje pri različnih rasah ni dovolj podatkov.

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in C_{\max} posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

Telesna masa

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s telesno maso. Pri bolnikih s telesno maso > 120 kg se C_{av} zmanjša za 25 %, pri bolnikih s telesno maso < 50 kg pa se C_{av} poveča za 19 %. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ($n = 18$, očistek kreatinina ≥ 20 ml/min/1,73 m²) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ($n = 6$, očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m²) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. Zaradi variabilne izpostavljenosti je treba bolnike s hudo okvaro ledvic skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb (glejte poglavje 4.2).

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje, vendar pa specifične študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje niso bile izvedene.

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3 - do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v koncentratu za raztopino za infundiranje, vendar pa specifične študije s posakonazolom v koncentratu za raztopino za infundiranje niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so ≥ 3 mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opazili funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,9-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku z uporabo 300 mg počasne intravenske infuzije, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,2-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,2-krat oz. 8,9-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

V 1-mesečni študiji ponavljajočih se odmerkov so pri opicah opazili pojavnost trombusov/embolusov v pljučih, ki ni bila povezana z odmerkom. Klinični pomen tega izsledka ni znan.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so se ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predklinični študiji intravenske uporabe posakonazola pri zelo mladih psih (ki so zdravilo prejeli v starosti od 2 do 8 tednov) so pri živalih, ki so prejemale zdravilo, opazili večjo pojavnost povečanja možganskih prekatov kot pri živalih v kontrolni skupini. Po nadaljnjem 5-mesečnem obdobju brez zdravljenja med kontrolno skupino živali in skupino, ki je prejemala zdravilo, niso opazili razlike v pojavnosti povečanja možganskih prekatov. Psi, pri katerih se je pojavila ta sprememba, niso imeli nevroloških, vedenjskih ali razvojnih nepravilnosti. Podobne spremembe niso ugotovili niti med peroralno uporabo posakonazola pri mladih psih (starih od 4 dni do 9 mesecev) niti pri intravenski uporabi posakonazola pri mladih psih (starih od 10 tednov do 23 tednov). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutilbetadeksat (SBECD)
dinatrijev edetat
klorovodikova kislina [za prilagoditev pH]
natrijev hidroksid [za prilagoditev pH]
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Noxafil se ne sme razredčiti z:

raztopino Ringerjevega laktata
5 % glukoze z raztopino Ringerjevega laktata
4,2 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, ko je pripravljeno. Če ni uporabljeno takoj, je mogoče raztopino shranjevati do 24 ur, shranjeno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijasto zaporo; viala vsebuje 16,7 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za dajanje zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje

- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Noxafil ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično prenesite 16,7 ml posakonazola v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje od 150 ml do 283 ml kompatibilne mešanice topila (glejte spodaj seznam topil), odvisno od končne koncentracije, ki jo je treba doseči (naj ne bo nižja od 1 mg/ml in naj ne presega 2 mg/ml).
- Zdravilo dajte po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.
- Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru v količini, s katero se doseže koncentracija približno 2 mg/ml. Če je zdravilo uporabljeno po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut.
Opomba: V kliničnih študijah je večkratno periferno infundiranje v isto veno povzročilo reakcije na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).
- Zdravilo Noxafil je samo za enkratno uporabo.

Po isti intravenski liniji (ali kanili) kot zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je hkrati mogoče infundirati naslednja zdravila:

amikacinijev sulfat
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminijev klorid
famotidin

filgrastim
gentamicinijev sulfat
hidromorfonijev klorid
kalijev klorid
kaspofungin
levofloksacin
lorazepam
meropenem
mikafungin
morfinijev sulfat
noradrenalinijev bitartrat
vankomicinijev klorid

Zdravil, ki niso navedena na zgornjem seznamu, se ne sme dajati skupaj z zdravilom Noxafil po isti intravenski liniji (ali kanili).

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev. Barva raztopine zdravila Noxafil je v območju od brezbarvne do blede rumene. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena spodaj:

- 5 % glukoza v vodi
- 0,9 % natrijev klorid
- 0,45 % natrijev klorid
- 5 % glukoza in 0,45 % natrijev klorid
- 5 % glukoza in 0,9 % natrijev klorid
- 5 % glukoza in 20 mEq KCl

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/320/004 1 viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
 Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 300 mg posakonazola. Po rekonstituciji je koncentracija gastrorezistentne peroralne suspenzije približno 30 mg na ml.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,28 mg/ml metilparahidroksibenzoata (E218) in 0,04 mg/ml propilparahidroksibenzoata.

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola (E420) na ml.

To zdravilo vsebuje 7 mg propilenglikola (E1520) na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

skoraj bel do rumen prašek

Vehikel je motna, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil,
- fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B,
- kromblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itraconazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itraconazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je indicirano za profilakso invazivnih glivnih okužb pri naslednjih pediatričnih bolnikih od 2. leta starosti:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikov presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Glede uporabe za primarno zdravljenje invazivne aspergiloze glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje in Noxafil gastrorezistentne tablete.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil peroralna suspenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Medsebojna nezamenljivost Noxafil gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo in Noxafil peroralne suspenzije

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je indicirano samo za pediatrično populacijo (starost < 18 let). Za odrasle bolnike, stare \geq 18 let, je na voljo druga oblika (Noxafil peroralna suspenzija).

Gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo s peroralno suspenzijo zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Odmerjanje

Zdravilo Noxafil je na voljo tudi kot peroralna suspenzija 40 mg/ml, 100 mg gastrorezistentne tablete in 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Odmerjanje za pediatrične bolnike, stare od 2 do manj kot 18 let, je prikazano v Preglednici 1.

Največji odmerni volumen, ki ga je mogoče dati z 10-ml odmerno brizgo, je 8 ml, in sicer z uporabo ene vrečice zdravila Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, ki je na trgu, kar ustreza največjemu odmerku 240 mg (tj. priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso 40 kg). Za pediatrične bolnike s telesno maso > 40 kg je priporočljivo uporabljati tablete posakonazola, če bolnik lahko pogoltne cele tablete. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila v obliki tablet.

Preglednica 1. Priporočeni odmerek pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 let do manj kot 18 let) s telesno maso od 10 do 40 kg

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

1. dan se priporočeni odmerek uporabi dvakrat.

Sledi odmerjanje (od drugega dne dalje) enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih z rezistentnimi invazivnimi glivnimi okužbami ali pri bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora, je trajanje zdravljenja odvisno od resnosti osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in kliničnega odziva.

Pri bolnikih z akutno mieloidno levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso invazivnih glivnih okužb z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije, trajati pa mora še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm³. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Odmerek je treba uporabiti peroralno v 30 minutah po pripravi (mešanju).

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je treba dajati s priloženimi brizgami z zarezano konico.

Za podrobnosti o pripravi in dajanju gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo glejte poglavje 6.6 in Navodila za uporabo.

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - Chronic Lymphocytic Leukaemia) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se

normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazola se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A, vključno s posakonazolom, in substrata CYP3A4 venetoklaksa lahko poveča toksičnost venetoklaksa, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in nevtropenije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Za podrobna navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi tablet običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Koncentracije posakonazola v plazmi se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo (glejte poglavje 5.2).

Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat. Lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola (E420) na ml.

V zdravilih za peroralno uporabo lahko sorbitol vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati/prejeti tega zdravila.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 7 mg propilenglikola (E1520) na ml.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni)

sta se C_{\max} in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{\max} posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke

Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke niso opazili klinično pomembnih učinkov. Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke prilagoditev odmerka tablet posakonazola ni potrebna.

Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmere zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi vinke

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivičnega zdravljenja.

Rifabutin

Posakonazol je povečal C_{\max} rifabutina za 31 % in njegovo AUC za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala C_{\max} sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona. Posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek ciklosporina, kot je potrebno.

Takrolimus

Posakonazol je povečal C_{\max} takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom ter prilagoditi odmerek takrolimusa, kot je potrebno.

Zaviralci proteaze HIV

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{\max} atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{\max} atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (v razponu od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (v razponu od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala C_{max} peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur. Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo, je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Digoksin

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

Sulfonilsečnine

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin

Ker se vse-trans-retinojska kislina presnovi z jetrnimi encimi CYP450, predvsem s CYP3A4, lahko sočasna uporaba s posakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, poveča izpostavljenost tretinoinu, kar lahko povzroči povečano toksičnost (zlasti hiperkalcemijo). Med zdravljenjem in v naslednjih dneh po zdravljenju s posakonazolom je treba spremljati serumske koncentracije kalcija in po potrebi prilagoditi odmere tretinoina.

Venetoklaks

V primerjavi z uporabo samega venetoklaks v odmerku 400 mg, se je pri 12 bolnikih po 7-dnevni sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, in venetoklaks v odmerku 50 mg, C_{max} venetoklaks povečala za 1,6-krat, njegova AUC pa za 1,9-krat, pri sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola in venetoklaks v odmerku 100 mg, pa se je C_{max} venetoklaks povečala za 1,9-krat, njegova AUC pa za 2,4-krat (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (3,4-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,6-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinične študije, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Varnost posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje

Varnost posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so ocenili pri 115 pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let, ki so zdravilo prejeli profilaktično.

Med zdravljenjem najpogosteje poročani neželeni učinki so bili zvišanje alanin aminotransferaze (2,6 %), zvišanje aspartat aminotransferaze (3,5 %) in izpuščaj (2,6 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	alergijska reakcija

Redki:	preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi, psevdoadosteronizem
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija
Občasni:	hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja
Redki:	psihotična motnja, depresija
Bolezni živčevja	
Pogosti:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevzija
Občasni:	konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost
Redki:	cerebrovaskularni infarkt, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni	
Občasni:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida
Redki:	diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni	
Občasni:	sindrom dolgega QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitanje, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Redki:	<i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	hipotenzija, vaskulitis
Redki:	pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja
Redki:	pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje
Občasni:	pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih
Redki:	krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT)
Občasni:	okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter
Redki:	odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks

Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice edem jezika, edem obraza
Preiskave Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami, koncentratom za raztopino za infundiranje in gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo

§ Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo ni.

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan med kliničnimi študijami, niso drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola. Oznaka ATC: J02AC04.

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *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*, in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*, vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Na voljo so naslednji podatki *in vitro*, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto *Aspergillus*, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales* spp (n = 81) 2 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S – susceptible); odporni (R – resistant)]:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste *Candide*.

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravljenj naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

Klinične izkušnje

Povzetek premostitvene študije z gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo in koncentratom za raztopino za infundiranje

Farmakokinetiko in varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo so ocenili pri 115 pediatričnih preiskovancih v starosti od 2 do manj kot 18 let v nerandomizirani, multicentrični, odprti sekvenčni študiji povečevanja odmerka (študija 097). Pediatrični preiskovanci z imunsko oslabeledostjo in znano ali pričakovano nevtropenijo so bili izpostavljeni posakonazolu v odmerkih 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg oziroma 6,0 mg/kg na dan (dvakrat na dan 1. dan). Vseh 115 preiskovancev je na začetku prejelo posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje vsaj 7 dni in 63 preiskovancev je potem prešlo na gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo. V povprečju je celotno zdravljenje (posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo) pri vseh zdravljenih preiskovancih skupaj trajalo 20,6 dni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola sta bili dokazani pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let. Uporabo posakonazola v teh starostnih skupinah podpirajo dokazi iz ustreznih in dobro kontroliranih študij posakonazola pri odraslih, podatki o farmakokinetiki in varnosti iz pediatričnih študij in populacijsko farmakokinetično modeliranje (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih študijah niso ugotovili novih varnostnih signalov, povezanih z uporabo posakonazola pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Varnost in učinkovitost zdravila Noxafil pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastnim obrokom). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo je približno 83 %. Uporaba posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo po zaužitju zelo mastnega obroka pri odraslih ni bistveno vplivala na AUC in je zmerno (za 23 % do 41 %) zmanjšala C_{max} . Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let niso ugotovili pomembnega učinka obroka na biološko uporabnost posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo. Zato je mogoče gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo uporabljati ne glede na hrano.

Glede na podobnost z gastrorezistentnimi tabletami ni pričakovati, da bi sočasna uporaba posakonazola v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo z zdravili, ki vplivajo na pH v želodcu ali na motiliteto želodca, pomembno vplivala na farmakokinetično izpostavljenost posakonazolu.

Za oceno vpliva alkohola (5 %, 10 %, 20 % in 40 %) na raztapljanje zdravila Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo so izvedli študijo raztapljanja *in vitro*. Ugotovili so, da se posakonazol iz zdravila Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo v prisotnosti alkohola *in vitro* sprošča hitreje, kar lahko vpliva na njegove lastnosti zakasnelega sproščanja.

Porazdelitev

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli posakonazol v intravenski obliki ali v obliki PFS, je centralni volumen porazdelitve posakonazola 112 l (5,2 % relativna standardna napaka). Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

Izločanje

Posakonazol se izloča počasi s povprečnim očistkom 4,7 l/uro (3,9 % relativna standardna napaka) in ustrezno razpolovno dobo ($t_{1/2}$) 24 ur na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri pediatričnih preiskovancih, ki so zdravilo prejeli v intravenski obliki ali v obliki PFS. Po uporabi ^{14}C -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očišček je manj pomembna pot izločanja; z urinom se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Pri pediatričnih preiskovancih, ki zdravilo prejemajo v obliki PFS, je po odmerjanju enkrat na dan (dvakrat na dan 1. dan) koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 7. dne.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Otroci (< 18 let)

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela za ocenjevanje farmakokinetike posakonazola in napovedane izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih je ciljna izpostavljenost s povprečno koncentracijo (C_{av}) posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1.200 ng/ml in $C_{av} \geq 500$ ng/ml pri približno 90 % bolnikov dosežena s priporočenim odmerkom posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo. Simulacije z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela predvidevajo $C_{av} \geq 500$ ng/ml pri 90 % pediatričnih bolnikov s telesno maso vsaj 40 kg, pri katerih je uporabljen odmerek posakonazola za odrasle v obliki gastrorezistentnih tablet (300 mg dvakrat na dan 1. dan in 300 mg enkrat na dan, z 2. dnem naprej).

Populacijska farmakokinetična analiza posakonazola pri pediatričnih bolnikih kaže, da starost, spol, okvara ledvic in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko posakonazola.

V primeru okvare ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so ≥ 3 mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V dvanajst-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opazili funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V predklinični študiji intravenske uporabe posakonazola pri zelo mladih psih (ki so zdravilo prejeli v starosti od 2 do 8 tednov) so pri živalih, ki so prejemale zdravilo, opazili večjo pojavnost povečanja možganskih prekatov kot pri živalih v kontrolni skupini. Po nadaljnjem 5-mesečnem obdobju brez zdravljenja med kontrolno skupino živali in skupino, ki je dobivala zdravilo, niso opazili razlike v pojavnosti povečanja možganskih prekatov. Psi, pri katerih se je pojavila ta sprememba, niso imeli nevroloških, vedenjskih ali razvojnih nepravilnosti. Podobne spremembe niso ugotovili niti med peroralno uporabo posakonazola pri mladih psih (starih od 4 dni do 9 mesecev) niti pri intravenski uporabi posakonazola pri mladih psih (starih od 10 tednov do 23 tednov). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,5-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,1-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opažali pri podganah in opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,1-krat (podgane) oz. 8,5-krat (opice) večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in postnatalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so se ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

hipromeloza acetat sukcinat

Vehikel

prečiščena voda

glicerol (E422)

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

citronska kislina (E330)

ksantanski gumi (E415)

natrijev citrat (E331)

natrijev saharinat (E954)

mikrokristalna celuloza

natrijev karmelozat

karagenan kalcijev sulfat trinatrijev fosfat (E407)

raztopina sorbitola (E420)

kalijev sorbat (E202)

aroma sladkega jagodnega citrusa, ki vsebuje propilenglikol (E1520), vodo, naravno in umetno aromo

emulzija Af proti penjenju, ki vsebuje polietilenglikol (E1521), oktametil ciklotetrasiloksan, dekametilciklopentasiloksan in poli(oksi-1,2-etandiil), alfa-(1-oksooktadecil)-omega-hidroksi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji: 30 minut

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je na voljo v pakiranju, ki vsebuje:

pakiranje 1: komplet vsebuje 8 za otroke varnih vrečic (PET/aluminij/LLDPE) za enkratno uporabo, dve 3-ml (zeleni) brizgi z zarezano konico, dve 10-ml (modri) brizgi z zarezano konico, dve posodici za mešanje, eno 473-ml plastenko (HDPE) z vehiklom (s polipropilensko (PP) zaporko z indukcijskim tesnilom, prevlečenim s folijo) in en nastavek za plastenko z vehiklom,

pakiranje 2: škatla s šestimi 3-ml (zelenimi) in šestimi 10-ml (modrimi) brizgami z zarezano konico.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vse podrobnosti o pripravi in dajanju gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo najdete v knjižici z navodili za uporabo, ki je priložena v kompletu. Staršem in/ali negovalcem je treba naročiti, da morajo, preden pripravijo in otroku dajo zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, prebrati knjižico z navodili za uporabo.

Ena vrečica za enkratno uporabo vsebuje 300 mg posakonazola, ki ga je potrebno suspendirati v 9 ml vehikla, da dobimo 10 ml suspenzije s končno koncentracijo približno 30 mg na ml.

Opomba: Za pripravo zdravila Noxafil se sme uporabljati SAMO vehikel iz kompleta.

Opomba: Za zagotovitev dajanja pravilnega odmerka je treba za pripravo in dajanje uporabljati SAMO priložene brizge s zarezano konico. Brizge z zarezano konico so izdelane tako, da preprečijo agregacijo suspenzije med pripravo in dajanjem.

Brizga z zarezano konico, ki je priložena v kompletu, je namenjena dajanju zdravila Noxafil s pomočjo cevi za enteralno hranjenje. Velikost cevi za enteralno hranjenje je treba izbrati glede na značilnosti bolnika. Na osnovi materiala cevi iz naslednje preglednice uporabite primerno cev za enteralno hranjenje.

Vrsta	Material cevi	Velikost cevi
želodčna sonda	poliuretan	16 F ali več
	silikon	14 F ali več
nazogastrična sonda	PVC*	12 F ali več
	poliuretan	12 F ali več

*PVC – polivinilklorid

Cev je treba po dajanju zdravila sprati z najmanj 10 ml vode, s čimer zagotovimo ustreznost dostavljenega odmerka zdravila Noxafil in očistimo cev.

Ko je uporabljena potrebna količina, se preostanka suspenzije v posodici za mešanje ne sme ponovno uporabiti in ga je treba zavreči.

Odmerek je treba uporabiti peroralno v 30 minutah po pripravi (mešanju).

Neuporabljeno zdravilo, vehikel ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/320/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
 Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija
posakonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi tekočo glukozo, natrijev benzoat (E211), benzilalkohol, propilenglikol (E1520).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena 105 ml steklenička peroralne suspenzije.
odmerna žlička

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Noxafil peroralna suspenzija **NI** medsebojno zamenljiva z Noxafil tabletami.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zdravilo, ki preostane štiri tedne po odprtju stekleničke, zavržite. Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Noxafil peroralna suspenzija

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA STEKLENIČKI

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija
posakonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi tekočo glukozo, natrijev benzoat (E211), benzilalkohol, propilenglikol (E1520).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

105 ml
peroralna suspenzija

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zavržite po 4 tednih. Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete
posakonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

24 gastrorezistentnih tablet
96 gastrorezistentnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Noxafil tablete NISO medsebojno zamenljive z Noxafil peroralno suspenzijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

noxafil tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete
posakonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
posakonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.
En mililiter vsebuje 18 mg posakonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev sulfobutilbetadeksat (SBECD), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), voda za injekcije
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po razredčenju
viala za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/320/004 1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. INFORMACIJE V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Noxafil 300 mg sterilen koncentrat
posakonazol
intravenska uporaba po razredčenju

2. NAČIN UPORABE

Glejte navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

NOXAFIL 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo
posakonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 300 mg posakonazola. Po pripravi je koncentracija gastrorezistentne peroralne suspenzije približno 30 mg na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pripravljeno zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) in raztopino sorbitola (E420). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

Ta škatla vsebuje pakiranje (pakiranje 1) z: 8 vrečicami, dvema 3-ml in dvema 10-ml brizgama z zarezano konico, dvema posodicama za mešanje, eno plastenko z vehiklom in enim nastavkom za plastenko, in pakiranje (pakiranje 2) z: dodatnimi šestimi 3-ml in šestimi 10-ml brizgami z zarezano konico.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo **NI** medsebojno zamenljiv z Noxafil peroralno suspenzijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po pripravi: gastrozestentno peroralno suspenzijo je treba uporabiti v 30 minutah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

noxafil 300 mg prašek za peroralno suspenzijo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**NOTRANJA ŠKATLA – Pakiranje 1 (od 2) (BREZ MODREGA OKENCA)
NOXAFIL 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo**

1. IME ZDRAVILA

NOXAFIL 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo
posakonazol

pakiranje 1 (od 2)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 300 mg posakonazola. Po pripravi je koncentracija gastrorezistentne peroralne suspenzije približno 30 mg na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pripravljeno zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) in raztopino sorbitola (E420). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

To pakiranje vsebuje: 8 vrečic, dve 3-ml in dve 10-ml brizgi z zarezano konico, dve posodici za mešanje, eno plastenko z vehiklom in en nastavek za plastenko.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo in knjižico z navodili!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo **NI medsebojno zamenljiv z Noxafil peroralno suspenzijo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po pripravi: gastrozestentno peroralno suspenzijo je treba uporabiti v 30 minutah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

noxafil 300 mg prašek za peroralno suspenzijo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VREČICE za NOXAFIL 300 mg gastrorezistenten prašek za peroralno suspenzijo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Noxafil 300 mg gastrorezistenten prašek za peroralno suspenzijo
posakonazol

peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo in knjižico z navodili!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA na steklenički VEHIKLA za uporabo z Noxafil 300 mg gastrorezistentnim praškom za peroralno suspenzijo

1. IME ZDRAVILA

vehikel za zdravilo Noxafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, propilenglikol (E1520) in raztopino sorbitola (E 420). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

473 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo in knjižico z navodili!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA) – Pakiranje 2 (od 2) – DODATNE BRIZGE za uporabo z Noxafil gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo

1. IME ZDRAVILA

Samo za uporabo s kompletom **Noxafil 300 mg** gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo.

pakiranje 2 (od 2)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ta škatla vsebuje šest 3-ml in šest 10-ml brizg z zarezano konico za peroralno odmerjanje, pakirane posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/320/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Preberite knjižico z navodili, ki je priložena v kompletu Noxafil 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Navedba smiselno ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija posakonazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil
3. Kako jemati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso bila učinkovita ali so vam jih morali ukiniti:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti;
- okužb v predelu ust ali žrela (znane pod imenom "sor"), ki jih povzroča gliva *Candida* in katere predhodno še niso bile zdravljene.

To zdravilo se lahko uporablja tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih, ki imajo veliko tveganje za glivne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil

Ne jemljite zdravila Noxafil

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje "ergot alkaloidne" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali statine, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin,
- če ste pravkar začeli jemati venetoklaks oziroma pri vas odmerek venetoklaks za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL) postopoma povečujejo.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglavno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi,
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti to lahko zmanjša učinkovitost tega zdravila,
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc,
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje,
- če imate zelo počasno bitje srca,
- če imate motnjo srčnega ritma,
- če imate težave s koncentracijami kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka),
- če jemljete venetoklaks (zdravilo za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Če se med jemanjem zdravila Noxafil pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti to lahko prepreči pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

Otroci

Zdravila Noxafil peroralna suspenzija se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (starih 17 let ali manj).

Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij),
- astemizol (za zdravljenje alergij),
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem),
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettevega sindroma in duševnih bolezni),
- halofantrin (za zdravljenje malarije),
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje "ergot alkaloid" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi, kar lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro,
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola,
- kadar se venetoklaks uporablja na začetku zdravljenja vrste raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija (CLL).

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila. Če se takšna zdravila jemlje skupaj z zdravilom Noxafil, je tveganje lahko večje. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov);
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV;
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje količine želodčne kisline, kot so cimetidin in ranitidin ali omeprazol ter podobna zdravila, ki jih imenujemo zaviralci protonske črpalke.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitvev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi),
- vse-trans-retinojska kislina, imenovana tudi tretinoin (uporablja se za zdravljenje določenih krvnih rakov).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Zdravilo Noxafil skupaj s hrano in pijačo

Da se izboljša absorpcija posakonazola ga, kadar koli je le mogoče, vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka (glejte poglavje 3 “Kako jemati zdravilo Noxafil”). Ni podatkov o vplivu alkohola na posakonazol.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Noxafil. Če ste noseči, ne jemljite zdravila Noxafil, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Noxafil vsebuje glukozo

Zdravilo Noxafil vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml suspenzije. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Noxafil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml suspenzije, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Zdravilo Noxafil vsebuje natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 10 mg natrijevega benzoata (E211) na 5 ml suspenzije.

Zdravilo Noxafil vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje do 1,25 mg benzilalkohola na 5 ml suspenzije. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Noxafil vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje do 24,75 mg propilenglikola (E1520) na 5 ml suspenzije.

3. Kako jemati zdravilo Noxafil

Noxafil peroralne suspenzije in Noxafil tablet ali Noxafil gastrorezistentne peroralne suspenzije ne menjajte med seboj, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko pride do pomanjkanja učinkovitosti ali povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik bo spremljal vaš odziv in stanje in tako ugotovil, kako dolgo morate jemati zdravilo Noxafil in ali je potrebna kakšna sprememba dnevnega odmerka.

Spodnja preglednica prikazuje priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja glede na vrsto okužbe, ki jo imate. Zdravnik vam lahko odmerek in trajanje zdravljenja individualno prilagodi. Brez posvetovanja z zdravnikom si odmerka ali režima zdravljenja ne smete spreminjati sami.

Če je le mogoče, posakonazol vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka.

Indikacija	Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja
Zdravljenje rezistentnih glivnih okužb (<i>invazivna aspergiloza, fusarioza, kromoblastomikoza/micetom, kokcidioidomikoza</i>)	Priporočeni odmerek je 200 mg (ena polna 5 ml žlička) štirikrat na dan. Druga možnost je, če vam tako svetuje zdravnik, da zaužijete po 400 mg (dve polni 5 ml žlički) suspenzije dvakrat na dan, če imate možnost, da ta dva odmerka vzamete med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka.
Prvo zdravljenje sora	Prvi dan zdravljenja zaužijte enkrat 200 mg (eno polno 5 ml žličko). Potem jemljite po 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan.
Preprečevanje resnih glivnih okužb	Jemljite 200 mg (eno polno 5 ml žličko) trikrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Noxafil, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morda zaužili preveč zdravila, nemudoma pokličite zdravnika ali zdravstvenega delavca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Noxafil

Če ste izpustili odmerek zdravila, ga zaužijte takoj, ko se spomnite, in potem nadaljujte z jemanjem zdravila kot prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, tega vzemite ob rednem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska,
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi),
- alergijska reakcija.

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi

- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaj
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitve preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihjenosti

- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa – med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom
- psevdaldosteronizem, ki povzroči zvišan krvni tlak z nizko koncentracijo kalija (se pokaže pri preiskavah krvi)

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nekateri bolniki so po jemanju zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Noxafil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Če vam več kot štiri tedne po prvem odprtju stekleničke v njej ostane še nekaj suspenzije, tega zdravila ne smete več uporabljati. Stekleničko z morebitno preostalo suspenzijo vrnite v lekarno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Noxafil

- Učinkovina v zdravilu Noxafil je posakonazol. En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 40 miligramov posakonazola.
- Pomožne snovi v suspenziji so polisorbat 80, simetikon, natrijev benzoat (E211), natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, glicerol, ksantanski gumi, tekoča glukoza, titanov dioksid (E171), umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilni alkohol in propilenglikol (E1520), in prečiščena voda.

Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja

Noxafil je bela 105 ml peroralna suspenzija z okusom češnje, pakirana v stekleničke iz rjavega stekla. Vsaki steklenički je priložena odmerna žlička za odmerjanje 2,5 in 5 ml peroralne suspenzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpos_belux@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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
msdnorge@msd.no

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 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Noxafil 100 mg gastrorezistentne tablete posakonazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil
3. Kako jemati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih za zdravljenje glivnih okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus*.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih in otrocih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti.

To zdravilo se lahko uporablja tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih in otrocih od 2. leta starosti, s telesno maso več kot 40 kg, ki imajo veliko tveganje za glivne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Noxafil

Ne jemljite zdravila Noxafil

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje "ergot alkaloidne" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali statine, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin,
- če ste pravkar začeli jemati venetoklaks oziroma pri vas odmerek venetoklaks za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL) postopoma povečujejo.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglavno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itraconazol ali vorikonazol,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi,
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti to lahko zmanjša učinkovitost tega zdravila,
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc,
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje,
- če imate zelo počasno bitje srca,
- če imate motnjo srčnega ritma,
- če imate težave s koncentracijami kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka),
- če jemljete venetoklaks (zdravilo za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Če se med jemanjem zdravila Noxafil pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti to lahko prepreči pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij),
- astemizol (za zdravljenje alergij),
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem),
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni),
- halofantrin (za zdravljenje malarije),
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje "ergot alkaloid" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi, kar lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro,
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola,
- kadar se venetoklaks uporablja na začetku zdravljenja vrste raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija (CLL).

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila. Če se takšna zdravila jemlje skupaj z zdravilom Noxafil, je tveganje lahko večje. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov);
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitvev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi),
- vse-trans-retinojska kislina, imenovana tudi tretinoin (uporablja se za zdravljenje določenih krvnih rakov).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Če ste noseči, ne jemljite zdravila Noxafil, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če med jemanjem zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Noxafil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Noxafil

Noxafil tablete in Noxafil peroralno suspenzijo ne menjajte med seboj, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko pride do pomanjkanja učinkovitosti ali povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Običajen odmerek je 300 mg (tri 100-mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato pa 300 mg (tri 100-mg tablete) enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, in ga lahko zdravnik individualno prilagodi za vas. Ne prilagajajte odmerka in ne spreminjajte sheme svojega zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Jemanje tega zdravila

- Tableto zaužijte celo z nekaj vode.
- Tablete ne smete zdrobiti, žvečiti, prelomiti ali raztopiti.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Noxafil, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli preveč zdravila Noxafil, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Noxafil

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščeni odmerek in nadaljujte jemanje po svojem običajnem urniku.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska,
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi),
- alergijska reakcija.

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaji
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu

- prekinitev preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitve v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa – med znaki so občutek napihnenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči

- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom
- psevdoadosteronizem, ki povzroči zvišan krvni tlak z nizko koncentracijo kalija (se pokaže pri preiskavah krvi)

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nekateri bolniki so po jemanju zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Noxafil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Noxafil

- Učinkovina v zdravilu Noxafil je posakonazol. Ena tableta vsebuje 100 mg posakonazola.
- Druge sestavine zdravila so: hipromeloza acetat sukcinat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), silicijev dioksid dentalnega tipa, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja

Noxafil gastrorezistentne tablete so rumene, obložene tablete v obliki kapsule ter imajo na eni strani vtisnjeno oznako "100"; pakirane so v pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 24 (2 x 12) ali 96 (8 x 12) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@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 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
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@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje posakonazol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Noxafil
3. Kako uporabljati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Zdravilo Noxafil se uporablja za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

Zdravilo Noxafil deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih za zdravljenje glivnih okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus*.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri odraslih in otrocih od 2. leta starosti za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih in otrocih od 2. leta starosti, ki imajo veliko tveganje za glivne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Noxafil

Ne uporabljajte zdravila Noxafil

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje "ergot alkaloidne" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali statine, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin,
- če ste pravkar začeli jemati venetoklaks oziroma pri vas odmerek venetoklaks za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL) postopoma povečujejo.

Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglivično zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med uporabo zdravila Noxafil opravljati preiskave krvi,
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc,
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje,
- če imate zelo počasno bitje srca,
- če imate motnjo srčnega ritma,
- če imate težave s koncentracijami kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka),
- če jemljete venetoklaks (zdravilo za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati zdravilo Noxafil.

Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij),
- astemizol (za zdravljenje alergij),
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem),
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni),
- halofantrin (za zdravljenje malarije),
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje "ergot alkaloidne" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh

zdravil v krvi, kar lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro,

- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola,
- kadar se venetoklaks uporablja na začetku zdravljenja vrste raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija (CLL).

Ne uporabljajte zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite zdravilo Noxafil.

Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila. Če se takšna zdravila jemlje skupaj s posakonazolom, je tveganje lahko večje. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov);
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitvev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi),
- vse-trans-retinojska kislina, imenovana tudi tretinoin (uporablja se za zdravljenje določenih krvnih rakov).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Noxafil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Če ste noseči, zdravila Noxafil ne smete prejeti, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med uporabo zdravila Noxafil uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med uporabo zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z zdravilom Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med uporabo zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Noxafil vsebuje natrij

Najvišji priporočeni dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 924 mg natrija (ki ga najdete v kuhinjski soli). To je enako 46 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete zdravilo Noxafil 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ali več dnevno v daljšem časovnem obdobju, še posebno če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

Zdravilo Noxafil vsebuje ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 6.680 mg ciklodekstrina na vialo.

3. Kako uporabljati zdravilo Noxafil

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 300 mg dvakrat na dan prvi dan in nato 300 mg enkrat na dan.

Priporočeni odmerek za otroke v starosti od 2 do manj kot 18 let, je 6 mg/kg do največjega odmerka 300 mg dvakrat na dan prvi dan, nato 6 mg/kg do največjega odmerka 300 mg enkrat na dan.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje bosta farmacevt ali medicinska sestra razredčila na ustrezno koncentracijo.

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje bo vedno pripravil in vam ga dal zdravstveni delavec.

Zdravilo Noxafil boste dobili:

- po plastični cevki, nameščeni v veno (intravenska infuzija),
- običajno v času 90 minut.

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, ali od tega, koliko časa vaš imunski sistem ne deluje pravilno. Zdravnik vam lahko trajanje zdravljenja individualno prilagodi. Ne prilagajajte odmerka in ne spreminjajte sheme svojega zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če je bil odmerek zdravila Noxafil pozabljen

Ker boste zdravilo dobivali pod natančnim zdravniškim nadzorom, ni verjetno, da bi bil kakšen odmerek pozabljen. A če se vam zdi, da je bil odmerek pozabljen, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Ko zdravnik konča zdravljenje z zdravilom Noxafil, vam to ne sme povzročiti nobenih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska,
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi),
- alergijska reakcija.

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- oteklost, pordelost in občutljivost vzdolž vene, v katero ste dobili zdravilo Noxafil
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaj
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitev preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu

- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnjenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost
- vnetje ali bolečine na mestu injiciranja

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitve v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa – med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje

- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom
- psevdaldosteronizem, ki povzroči zvišan krvni tlak z nizko koncentracijo kalija (se pokaže pri preiskavah krvi)

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nekateri bolniki so po uporabi zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Noxafil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ko je zdravilo pripravljeno, ga je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je raztopino mogoče shranjevati do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (v hladilniku). Zdravilo je samo za enkratno uporabo in vso neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Noxafil

- Učinkovina je posakonazol. Ena viala vsebuje 300 mg posakonazola.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev sulfobutilbetadeksat (SBECD), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (koncentrirana), natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja

Zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do rumena tekočina. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Zdravilo je na voljo v stekleni viali za enkratno uporabo, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijasto zaporo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@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 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.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@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za dajanje zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje

- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Noxafil ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično prenesite 16,7 ml posakonazola v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje od 150 ml do 283 ml kompatibilne mešanice topila (glejte spodaj seznam topil), odvisno od končne koncentracije, ki jo je treba doseči (naj ne bo nižja od 1 mg/ml in naj ne presega 2 mg/ml).
- Zdravilo dajte po centralni venski liniji, ki vključuje centralni venski kateter ali periferno vstavljen centralni kateter (PICC), v počasni intravenski infuziji približno 90 minut. Zdravila Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme dati kot bolus.
- Če centralni venski kateter ni na voljo, je mogoče enkratno intravensko infuzijo dati po perifernem venskem katetru v količini, s katero se doseže koncentracija približno 2 mg/ml. Če je zdravilo uporabljeno po perifernem venskem katetru, mora infundiranje trajati približno 30 minut.
Opomba: V kliničnih študijah je večkratno periferno infundiranje v isto veno povzročilo reakcije na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8).
- Zdravilo Noxafil je samo za enkratno uporabo.

Po isti intravenski liniji (ali kanili) kot zdravilo Noxafil koncentrat za raztopino za infundiranje je hkrati mogoče infundirati naslednja zdravila:

amikacinijev sulfat
ciprofloksacin
daptomicin
dobutaminijev klorid
famotidin
filgrastim
gentamicinijev sulfat
hidromorfonijev klorid
kalijev klorid
kaspofungin
levofloksacin
lorazepam
meropenem
mikafungin
morfinijev sulfat
noradrenalinijev bitartrat
vankomicinijev klorid

Zdravil, ki niso navedena na zgornjem seznamu, se ne sme dajati skupaj z zdravilom Noxafil po isti intravenski liniji (ali kanili).

Raztopino za infundiranje je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev. Barva raztopine zdravila Noxafil je v območju od brezbarvne do blede rumene. Sprememba barve v tem območju ne vpliva na kakovost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila Noxafil se ne sme razredčiti z:

raztopino Ringerjevega laktata
5 % glukoze z raztopino Ringerjevega laktata
4,2 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena spodaj:

5 % glukoza v vodi

0,9 % natrijev klorid

0,45 % natrijev klorid

5 % glukoza in 0,45 % natrijev klorid

5 % glukoza in 0,9 % natrijev klorid

5 % glukoza in 20 mEq KCl

Navodilo za uporabo

Noxafil 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo posakonazol

Pred začetkom jemanja zdravila ali dajanja zdravila otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Noxafil
3. Kako jemati zdravilo Noxafil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Noxafil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Noxafil in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Noxafil vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Noxafil se lahko uporablja pri otrocih od 2. leta starosti za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso bila učinkovita ali so vam jih morali ukiniti:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti.

To zdravilo se lahko uporablja tudi za preprečevanje glivnih okužb pri otrocih od 2. leta starosti, ki imajo veliko tveganje za glivne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslABLjenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Noxafil

Ne jemljite zdravila Noxafil

- če ste vi ali vaš otrok alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če vi ali vaš otrok jemljete terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje "ergot alkaloidne" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali statine, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin,
- če ste pravkar začeli jemati venetoklaks oziroma pri vas odmerek venetoklaksa za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL) postopoma povečujejo.

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Noxafil" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Noxafil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Noxafil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok:

- imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglivično zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol,
- kdaj imeli ali imate težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi,
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti to lahko zmanjša učinkovitost tega zdravila,
- imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc,
- imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje,
- imate zelo počasno bitje srca,
- imate motnjo srčnega ritma,
- imate težave s koncentracijami kalija, magnezija ali kalcija v krvi,
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka),
- če jemljete venetoklaks (zdravilo za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Če se med jemanjem zdravila Noxafil pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti to lahko prepreči pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Alkohol lahko vpliva na absorpcijo tega zdravila.

Otroci

Zdravila Noxafil se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Noxafil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Noxafil, če vi ali vaš otrok jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij),
- astemizol (za zdravljenje alergij),
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem),
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni),
- halofantrin (za zdravljenje malarije),
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje "ergot alkaloid" (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Noxafil lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi, kar lahko zelo zmanjša dotok krvi v prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro,
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola,
- kadar se venetoklaks uporablja na začetku zdravljenja vrste raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija (CLL).

Ne vzemite zdravila Noxafil, če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih vi ali vaš otrok ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Noxafil. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila. Če se takšna zdravila jemlje skupaj z zdravilom Noxafil, je tveganje lahko večje. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih vi ali vaš otrok jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Noxafil, ker povečajo količino zdravila Noxafil v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Noxafil, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov);
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.

Zdravilo Noxafil morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi),

- vse-trans-retinojska kislina, imenovana tudi tretinoin (uporablja se za zdravljenje določenih krvnih rakov).

Če kaj od naštetega velja za vas ali vašega otroka (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Noxafil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Noxafil.

Če ste noseči, ne jemljite zdravila Noxafil, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če med jemanjem zdravila Noxafil zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Noxafil ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Noxafil ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Noxafil vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat. Lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Noxafil vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola (E420) na ml.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali prejmete to zdravilo.

Zdravilo Noxafil vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 7 mg propilenglikola (E1520) na ml.

Zdravilo Noxafil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Noxafil

Zdravila Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo ter Noxafil peroralna suspenzija med seboj ne smete menjati.

Pri dajanju zdravila otroku natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

- Za navodila, kako pripraviti in dati odmerek zdravila Noxafil, glejte navodila za uporabo v knjižici. Knjižico shranite in se po njej ravnajte vsakokrat, ko pripravljate zdravilo. Knjižico prinesite s seboj, ko ima otrok preglede.
- Poskrbite, da vam bo zdravnik ali farmacevt pojasnil, kako zmešati in otroku dati pravi odmerek.
- Prašek za peroralno suspenzijo je treba pred uporabo zmešati s priloženim vehiklom. Zdravilo morate nato otroku dati v 30 minutah po pripravi (mešanju).
- Za pripravo zdravila Noxafil uporabljajte SAMO vehikel iz kompleta.
- Da boste zagotovili dajanje pravilnega odmerka, za pripravo in dajanje uporabljajte SAMO priložene brizge z zarezano konico.

- Poskrbite, da boste upoštevali zdravnikova navodila. Zdravnik vam bo povedal, če morate in kdaj morate zdravilo Noxafil otroku nehati dajati.

Koliko zdravila je treba vzeti

Priporočeni odmerek za otroke v starosti od 2 do manj kot 18 let, s telesno maso od 10 do 40 kg, je prikazan v spodnji preglednici.

Telesna masa (kg)	Odmerek (količina)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

1. dan se priporočeni odmerek uporabi dvakrat.

Sledi odmerjanje (od drugega dne dalje) enkrat na dan.

Pri otrocih s telesno maso > 40 kg, je priporočljivo uporabljati zdravilo Noxafil v obliki tablet, če otrok lahko pogoltne cele tablete.

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste okužbe ali od tega, koliko časa imunski sistem ne deluje pravilno. Trajanje zdravljenja lahko zdravnik spremeni individualno. Ne spreminjajte odmerka ali sheme zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ki vam je zdravilo predpisal.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Noxafil, kot bi smeli

Če menite, da ste vi ali vaš otrok vzeli preveč zdravila Noxafil, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Noxafil

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite ali dajte vašemu otroku takoj, ko se spomnite.
- Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte jemanje po običajnem urniku.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste vi ali vaš otrok potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska,
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi),
- alergijska reakcija.

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi
- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaji
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitve preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamegljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)

- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnjenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa – med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom

- psevdoadosteronizem, ki povzroči zvišan krvni tlak z nizko koncentracijo kalija (se pokaže pri preiskavah krvi)

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nekateri bolniki so po jemanju zdravila Noxafil poročali tudi o občutku zmedenosti.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri vas ali vašemu otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Noxafil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ali vozila ne smete odvreči v odpadno vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede pravilnega načina odstranjevanja preostanka zdravila glejte knjižico z navodili za uporabo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Noxafil

Učinkovina je posakonazol. Ena vrečica gastrorezistentnega praška za peroralno suspenzijo za enkratno uporabo vsebuje skoraj bel do rumen prašek s 300 mg posakonazola.

Pomožna snov je: hipromeloza acetat sukcinat.

Vehikel vsebuje naslednje sestavine: prečiščena voda, glicerol (E422), metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, citronska kislina (E330), ksantanski gumi (E415), natrijev citrat (E331), natrijev saharinat (E954), mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat, karagenan kalcijev sulfat trinatrijev fosfat (E407), raztopina sorbitola (E420), kalijev sorbat (E202), aroma sladkega jagodnega citrusa (vsebuje propilenglikol (E1520), vodo, naravno in umetno aromo), emulzija Af proti penjenju (vsebuje polietilenglikol (E1521), oktametilklotetrasiloksan, dekametilklopentasiloksan in poli(oksi-1,2-etandil), alfa-(1-oksooktadecil)-omega-hidroksi).

Izgled zdravila Noxafil in vsebina pakiranja

Zdravilo Noxafil gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo je na voljo v pakiranju, ki vsebuje:

pakiranje 1: komplet vsebuje 8 za otroke varnih vrečic (PET/aluminij/LLDPE) za enkratno uporabo, dve 3-ml (zeleni) brizgi z zarezano konico, dve 10-ml (modri) brizgi z zarezano konico, dve posodici za mešanje, eno 473-ml plastenko (HDPE) z vehiklom (s polipropilensko (PP) zaporko z indukcijskim tesnilom, prevlečenim s folijo) in en nastavek za plastenko z vehiklom,

pakiranje 2: škatla s šestimi 3-ml (zelenimi) in šestimi 10-ml (modrimi) brizgami z zarezano konico. Ena vrečica za enkratno uporabo vsebuje 300 mg posakonazola, ki ga je potrebno suspendirati v 9 ml vehikla, da dobimo 10 ml suspenzije s končno koncentracijo približno 30 mg na ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}><{mesec LLLL}>.

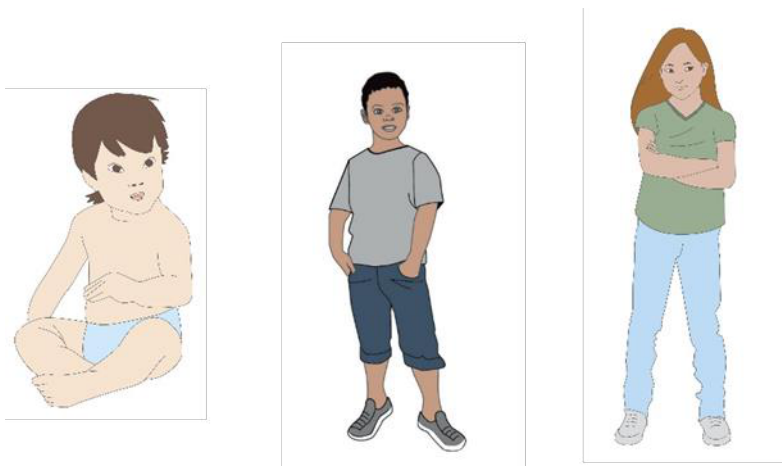
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Noxafil 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo posakonazol

Navodila za uporabo namenjena negovalcem malčkov in otrok



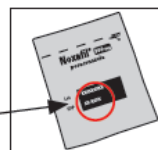
- Poskrbite, da boste prebrali in razumeli ta navodila za uporabo.
- Knjižico prinesite s seboj, ko ima otrok pregled.

Preden začnete

- Preden začnete, poskrbite, da boste prebrali in razumeli ta navodila v celoti. Lahko se namreč razlikujejo od navodil za zdravila, ki ste jih uporabljali v preteklosti.
- Pomembno je, da vsa odmerjanja opravite zelo skrbno.
- Pred dajanjem zdravila Noxafil preverite vse 3 datume izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti je natisnjen na škatli (Slika 1), vrečicah zdravila Noxafil (Slika 2) in na vehiklu (Slika 3).
- Vrečic zdravila Noxafil ne odpirajte, dokler niste pripravljeni, da zmešate odmerek.



Slika 1



Slika 2



Slika 3

Opomba: Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.


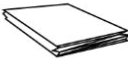
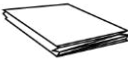
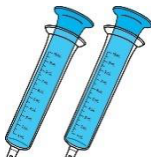
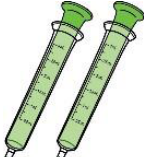
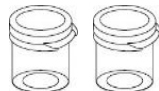



Preden začnete

- Količina zdravila Noxafil, ki jo boste dali otroku, je odvisna od njegove telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, kolikšen je pravi odmerek, ki ga boste dali otroku. Na preglede pri zdravniku morate prihajati pravočasno, da boste dobili nova navodila za odmerjanje, ko bo otrok rasel.
- Ta knjižica pojasnjuje, kako:
 - pripravite zdravilo Noxafil v tekoči obliki,
 - s peroralno brizgo odmerite pravi odmerek,
 - otroku date zdravilo Noxafil,
 - opravite čiščenje.

Opomba: Otroka dajte na varno mesto. Za pripravo zdravila Noxafil boste potrebovali obe roki. Pred pripravo zdravila Noxafil si umijte roke z milom in vodo.

Opozorilo pred dajanjem zdravila Noxafil: Vi in vaš otrok bodita pripravljena. Če zdravila Noxafil ne porabite v **30 minutah**, ga boste morali zavreči in začeti znova.

Vsebina kompleta

- zunanja škatla 
- Navodila za uporabo (ta knjižica) 
- Navodilo za uporabo 
- 4 brizge (prikazane spodaj)
 - 
2 modri (10-ml) brizgi
 - 
2 zeleni (3-ml) brizgi
- 2 posodici za mešanje 
- 8 vrečic zdravila Noxafil v obliki praška 
- nastavek za plastenko 
- plastenka z vehiklom za uporabo z zdravilom Noxafil 

V kompletu sta še ena dodatna posodica in komplet brizg za primer, če se kaj izgubi ali poškoduje. Poškodovanih posodic ali brizg ne uporabljajte.

Seznajte se s peroralnimi brizgami



- Pred pripravo odmerka preglejte dele brizge in se seznanite z njihovo uporabo.
- Če imate kakšna vprašanja o odmerjanju z brizgo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Preden začnete odmerjati odmerek, se prepričajte, da je bat do konca potisnjen v telo brizge.

- Na merilni skali poiščite številko, ki ustreza potrebni količini vehikla ali zdravila Noxafil.
- Za odstranitev zračnih mehurčkov iz brizge, upoštevajte navodila v tej knjižici. **Zračni mehurčki lahko vplivajo na količino zdravila, ki jo otrok dobi.**

1. korak: Pripravite vehikel

Opomba: Zdravilo Noxafil je treba pripraviti z vehiklom. Zdravila Noxafil **ne mešajte** z mlekom, sokovi ali vodo.



Ko prvič uporabite vehikel:

- Plastenko odprite in odstranite varnostno zaporko. Če je potrebno, uporabite škarje.
- Nastavek za plastenko namestite na vrh plastenke, tako da mala odprtina gleda navzgor.
- **Nastavek potisnite v plastenko, kolikor globoko gre.**
- Ko ste nastavek za plastenko namestili, mora ostati nameščen.
- Zaporko dajte nazaj na plastenko.

2. korak: Vse, kar potrebujete, zberite in to položite na čisto površino

Opomba: Otroka dajte na varno mesto. Za pripravo zdravila Noxafil boste potrebovali obe roki. Pred pripravo zdravila Noxafil si umijte roke z milom in vodo.



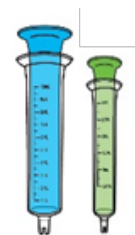
1 posodica za mešanje
(Jeziček na posodici za mešanje, povlecite, da boste odprli pokrovček.)



1 vrečica z zdravilom Noxafil v obliki praška



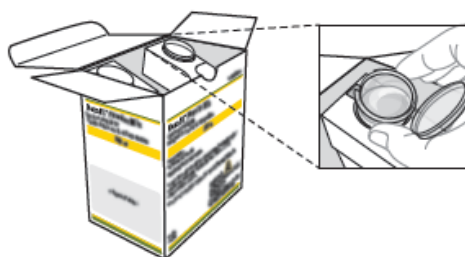
vehikel



1 modra brizga in 1 zelena brizga
(Pripravite vsako po 1, a morda boste uporabili le 1, odvisno od odmerka.)



škarje
(niso priložene v kompletu: uporabite ostre gospodinske ali kuhinjske škarje)

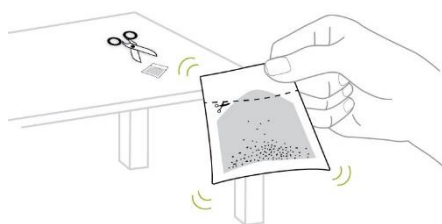


V škatli zdravila Noxafil je držalo za posodico za mešanje, ki pomaga nagniti skodelico, ko merite odmerek.

3. korak: Zdravilo Noxafil dodajte v posodico za mešanje

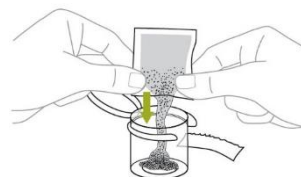
Opozorilo pred dodajanjem zdravila Noxafil:

Vi in vaš otrok bodita pripravljena. Če zdravila Noxafil ne porabite v **30 minutah**, ga boste morali zavreči in začeti znova.



Slika 1

- Vrečico prerežite na črtkani črti in ves prašek stresite v posodico za mešanje. Poskrbite, da je vrečica popolnoma prazna. (Slika 2)



Slika 2

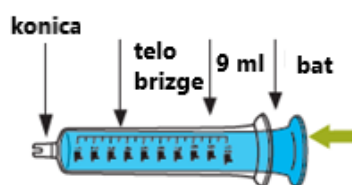
4. korak: Plastenko z vehiklom pretresite



- Vehikel pred vsako pripravo zdravila Noxafil dobro pretresite.

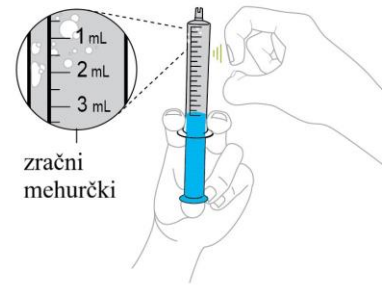
5. korak: Modro brizgo napolnite z 9 ml vehikla

- Bat **modre** brizge potisnite v telo brizge kolikor gre.
- Zaporko odstranite s platenke vehikla.
- Zarezano konico brizge potisnite v nastavek za platenko.
- Platenko in brizgo, ki je pritrjena na platenko, obrnite. Z drugo roko povlecite bat, da boste potegnili vehikel v brizgo.
- Ko pridete do oznake 9 ml se ustavite.
- Platenko obrnite nazaj in odstranite brizgo, da boste preverili opravljeno odmerjanje.

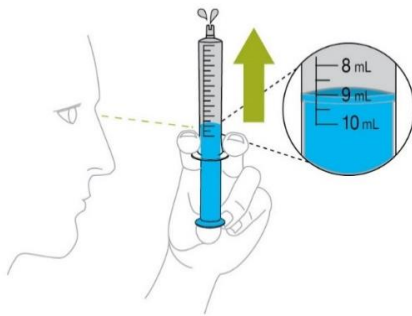


6. korak: Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki

- Brizgo držite tako, da je zarezana konica obrnjena navzgor. S prstom potrkajte po njej, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh.
- Bat potisnite počasi, da boste iztisnili zrak. (Slika 1)



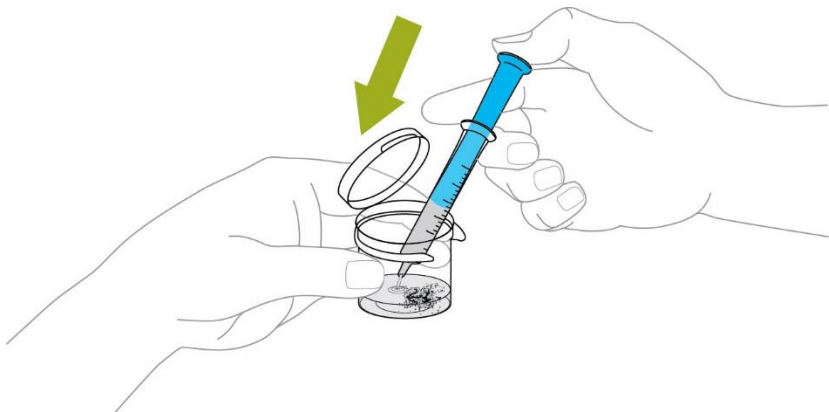
Slika 1



Slika 2

- Ponovno preverite odmerjeni vehikel v brizgi. Če ga je manj kot 9 ml, znova potopite zarezano konico v vehikel in potegnite bat ven, dokler ne pridete do oznake 9 ml. (Slika 2)

7. korak: Zdravilu Noxafil dodajte 9 ml vehikla



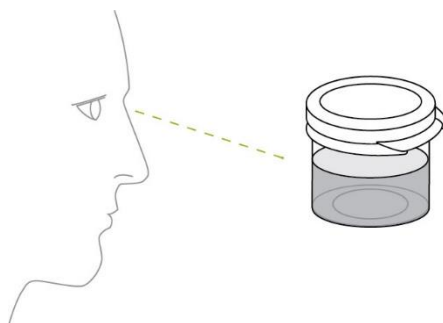
- Zdravilu Noxafil v obliki praška v posodici za mešanje dodajte 9 ml vehikla, tako da bat potisnete do konca noter (navzdol).

8. korak: Zdravilo Noxafil premešajte

- Pokrovček posodice za mešanje zaprite.
- Posodico za mešanje res močno stresajte 45 sekund, da boste zdravilo Noxafil premešali. (Slika 1)



Slika 1



- Preverite in se prepričajte, da je prašek premešan. Če še ni premešan, posodico za mešanje še malo stresajte. Zdravilo Noxafil mora biti motno in brez grudic. (Slika 2)

Slika 2

9. korak: Preverite svoj recept

- Uporabite odmerek v količini "ml", ki ga je predpisal zdravnik.

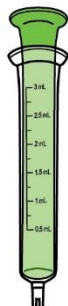
Opomba: Odmerek se lahko spremeni vsakokrat, ko obiščete zdravnika, zato morate poskrbeti, da boste vedno imeli najnovejše informacije. Z otrokom pridite na vse obiske pri zdravniku, tako da bo otrok dobival pravi odmerek.

10. korak: Izberite brizgo, ki jo potrebujete

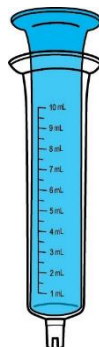
Opomba: Uporabite **samo** brizge, priložene v kompletu.

Izberite pravo brizgo za otrokov odmerek:

za 1 ml
do 3 ml
zeleno



za 3 ml
do 10 ml
modro



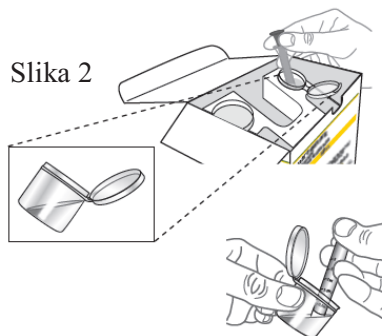
- Potem na brizgi poiščite oznako v ml, ki se ujema z otrokovim odmerkom.

11. korak: Zdravilo Noxafil odmerite

- Bat potisnite do konca v odmerno brizgo. (Slika 1)
- Posodico nagnite z roko ali z držalom posodice za mešanje, ki je priloženo v škatli zdravila Noxafil. (Slika 2)
- Zarezano konico odmerne brizge položite v najnižji del posodice, v kateri je zdravilo Noxafil in potegnite bat nazaj (ven). (Slika 3)
- Ko pridete do črtice, ki označuje predpisani odmerek, se ustavite.



Slika 1



Slika 3

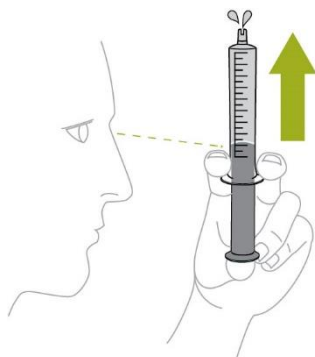
Opomba: Ne boste porabili vsega zdravila Noxafil. Nekaj ga bo ostalo v posodici za mešanje.

12. korak: Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki

- Brizgo držite tako, da je zarezana konica obrnjena navzgor. Po njej potrkajte s prstom, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh.
- Bat potisnite počasi, da boste iztisnili zrak. (Slika 1)



Slika 1



Slika 2

- Ponovno preverite odmerjeni odmerek zdravila Noxafil v brizgi. Če je količina manjša od predpisanega odmerka, znova položite zarezano konico v posodico za mešanje z zdravilom Noxafil in potegnite bat ven, dokler ne dosežete oznake pravega odmerka. (Slika 2)

13. korak: Otroku dajte zdravilo Noxafil

- Konico brizge previdno položite v otrokova usta, in sicer tako, da se dotika levega ali desnega lica.
- Bat počasi potisnite navzdol, da boste dali odmerek zdravila Noxafil. Pomembno je, da otrok dobi celotni odmerek (malenkost, ki ostane v zareznici konici brizge, je v redu).



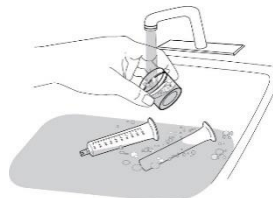
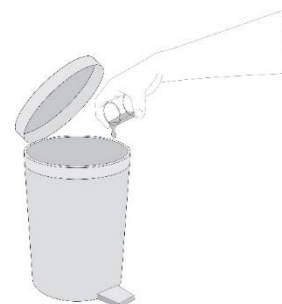
Opomba:

- Če otrok bruha ali izpljune celoten odmerek v 15 minutah po zaužitju zdravila Noxafil, lahko odmerek enkrat ponovite. Če se to zgodi, obvestite zdravnika ali farmacevta.
- Uporabljajte samo vehikel iz kompleta. Zdravila Noxafil ne mešajte z mlekom, sokovi ali vodo.

14. korak: Posodico in brizgi očistite

Opomba: Brizge in posodice za mešanje je treba uporabiti ponovno. Priloženih brizg in posodic za mešanje ne zavržite, dokler ne porabite vseh vrečic zdravila Noxafil. Če se brizg ne more oprati in ponovno uporabiti, so dodatne brizge priložene v pakiranju 2.

- Preostanek zdravila Noxafil iz posodic za mešanje vlijte v koš za gospodinjske odpadke. **Ne vlijte ga v vodovodni odtok.**
- Bate potegnite iz uporabljenih brizg.
- Brizge, bate in posodico za mešanje operite z rokami, s toplo vodo in detergentom za posodo. **Ne pomivajte v pomivalnem stroju.**
- Splaknite z vodo in pustite, da se posuši na zraku.
- Vse postavite na čisto in suho mesto.



15. korak: Ko ste porabili vse vrečice zdravila Noxafil

- Ko ste porabili še zadnjo vrečico zdravila Noxafil iz te škatle, vam bo ostal preostanek vehikla v plastenki. Ves preostali vehikel in vse sestavine kompleta zavržite.