

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 40 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол (posaconazole).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,75 g глюкоза на 5 ml от суспензията.

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натриев бензоат (E211) на 5 ml от суспензията.

Този лекарствен продукт съдържа до 1,25 mg бензилов алкохол на 5 ml от суспензията.

Този лекарствен продукт съдържа до 24,75 mg пропиленгликол (E1520) на 5 ml от суспензията.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Noxafil перорална суспензия е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1):

- Инвазивна аспергилоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Фузариоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти, които са рефрактерни на лечение с итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиоидомикоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Орофарингеална кандидоза: като средство на първи избор при пациенти с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти, при които се очаква незадоволителен отговор на лечението с локални средства.

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрение след минимум 7 дни предхождащо лечение с ефективна противогъбична терапия.

Noxafil перорална суспензия е показан и за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните групи пациенти:

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;
- Пациенти след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), които са на високодозна имunosупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на

присадката срещу приемника и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

При първично лечение на инвазивна аспергилоза моля вижте кратката характеристика на продукта Noxafil концентрат за инфузионен разтвор и тази на стомашно-устойчивите таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в поддържащото лечение на високорискови пациенти, при които позаконазол е показан за профилактика.

Невзаимозаменяемост между Noxafil перорална суспензия и Noxafil таблетки или Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

Noxafil перорална суспензия е показан само при възрастната популация (≥ 18 -годишна възраст). За педиатрични пациенти от 2-годишни до под 18-годишна възраст е налична друга лекарствена форма (Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия).

Пероралната суспензия не трябва да се използва взаимозаменяемо нито с таблетката, нито със стомашно-устойчивия прах и разтворител за перорална суспензия поради разликите в честотата на дозиране, прилагане с храна и достигната плазмена концентрация на лекарството. Поради това, следвайте специфичните препоръки за дозиране за всяка от лекарствените форми.

Дозировка

Noxafil се предлага също под формата на 100 mg стомашно-устойчива таблетка, 300 mg концентрат за инфузионен разтвор и 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Noxafil таблетки в повечето случаи осигуряват по-висока плазмена експозиция на лекарството отколкото Noxafil перорална суспензия както на гладно, така и след хранене. Затова таблетките са предпочитаната лекарствена форма пред пероралната суспензия, за постигане на оптимална плазмена концентрация.

Препоръчителната доза е посочена в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителна доза при възрастни в зависимост от показаниято

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГИ)/Пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата за 1-ва линия на лечение	200 mg (5 ml) четири пъти дневно. При пациенти, които могат да приемат храна или хранителна добавка, дозата от 400 mg (10 ml) може да се приема два пъти дневно по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това. Продължителността на лечението трябва да се определя от тежестта на подлежащата болест, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.
Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза 200 mg (5 ml) веднъж дневно през първия ден, след което 100 mg (2,5 ml) веднъж дневно в продължение на 13 дни. Всяка доза Noxafil трябва да се прилага по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това, при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция.

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	200 mg (5 ml) три пъти дневно. Всяка доза Noxafil трябва да се прилага по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това, при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция. Продължителността на лечението зависи от възстановяването от неутропенията или имunosупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката с Noxafil трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm ³ .

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Ограничените данни относно въздействието на чернодробно увреждане (включително и клас C по класификацията на Child-Pugh за хронично чернодробно увреждане) върху фармакокинетиката на позаконазол показват повишаване на плазмената концентрация в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, но не предполагат необходимост от корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се особено внимание поради възможността за повишена плазмена концентрация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на позаконазол перорална суспензия при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. За педиатричната популация са налични две други перорални лекарствени форми-Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и Noxafil таблетки.

Начин на приложение

За перорално приложение

Преди употреба, пероралната суспензия трябва да се разклати добре.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като то може да доведе до повишена плазмена концентрация на тези лекарствени продукти, водеща до удължаване на QTc интервала и рядка поява на torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение по време на началната фаза и фазата на титриране на дозата на

венетоклакс при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свърхчувствителност

Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Позаконазол трябва да се изписва с повишено внимание на пациенти, свръхчувствителни към други азоли.

Чернодробна токсичност

Чернодробни реакции (напр. леко до умерено повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробни ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с летален изход.

Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, поради ограничения клиничен опит и възможността плазмените нива на позаконазол при тези пациенти да са повишени (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрол на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се изследва както в началото, така и по време на лечението с позаконазол.

Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно мониторираны за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече тестове за чернодробна функция и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми за развитие на чернодробно заболяване.

Удължен QTc интервал

Някои азоли се свързват с удължаване на QTc интервала. Позаконазол не трябва да се приема с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със състояния на проаритмия като:

- Вроден или придобит удължен QTc интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други освен изброените в точка 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост, преди и по време на терапията с позаконазол.

Лекарствени взаимодействия

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Мидазолам и други бензодиазепини

Поради риск от удължена седация и възможна респираторна депресия, едновременното приложение на позаконазол с бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам), трябва да се обмисля само ако е изрично необходимо. Необходимо е да се обмисли корекция на дозата на бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Токсичност на винкристин

Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва с невротоксичност и други сериозни нежелани реакции, включително припадъци, периферна невропатия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и парализиращ илеус. Запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение (вж. точка 4.5).

Токсичност на венетоклак

Съпътстващото приложение на мощни СYP3A инхибитори, включително позаконазол, със субстрата на СYP3A4 венетоклак може да повиши токсичността на венетоклак, включително риска за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS) и неутропения (вж. точки 4.3 и 4.5). За подробни указания се обърнете към КХП на венетоклак.

Антибактериални средства от групата на рифамицин (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) ефавиренц и циметидин

В комбинация концентрациите на позаконазол могат значително да се занижат, затова едновременният прием с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Стомашно-чревна дисфункция

Данните за фармакокинетиката при пациенти със стомашно-чревна дисфункция в тежка степен (напр. тежка диария) са ограничени. Пациентите с тежка диария или повръщане трябва да бъдат стриктно проследявани за пробив на гъбични инфекции.

Глюкоза

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,75 g глюкоза на 5 ml от суспензията. Пациенти с рядка глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натриев бензоат (E211) на 5 ml от суспензията.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа до 1,25 mg бензилов алкохол на 5 ml от суспензията. Бензиловият алкохол може да причини анафилактични реакции.

Пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа до 24,75 mg пропиленгликол (E1520) на 5 ml от суспензията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарства върху позаконазол

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (ензими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин, някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмените концентрации на позаконазол.

Рифабутин

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на позаконазол съответно до 57 % и

51 %. Едновременният прием на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

Ефавиренц

Ефавиренц (400 mg веднъж дневно) намалява C_{max} и AUC на позаконазол с 45 % и 50 % съответно. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Фозампренавир

Комбинацията на фозампренавир с позаконазол може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на позаконазол. Ако се налага едновременно приложение, се препоръчва внимателно проследяване за пробив на гъбични инфекции. Прилагането на многократни дози фозампренавир (700 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни) намалява C_{max} и AUC на позаконазол перорална суспензия (200 mg еднократно дневно първия ден, 200 mg два пъти дневно на втория ден и след това 400 mg два пъти дневно за 8 дни) съответно с 21 % и 23 %. Ефектът на позаконазол върху нивата на фозампренавир, когато фозампренавир е даван с ритонавир е неизвестен.

Фенитоин

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC на позаконазол съответно с 41 % и 50 %. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Плазмените концентрации на позаконазол (C_{max} и AUC) се редуцират с 39 %, когато позаконазол се приема с циметидин (400 mg два пъти дневно) поради понижена абсорбция, вероятно вследствие намаляване на продукцията на стомашна киселина. Едновременното приложение на позаконазол и H₂ рецепторни антагонисти трябва да се избягва, ако е възможно. Също така, приложението на позаконазол 400 mg и езомепразол (40 mg дневно) намалява средната C_{max} и AUC съответно с 46 % и 32 %, в сравнение със самостоятелното приложение на 400 mg позаконазол. Едновременното приложение на позаконазол и инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, ако е възможно.

Храна

Абсорбцията на позаконазол се повишава значимо от приема на храна (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията към CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага едновременно със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да бъдат внимателно следени и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно приложение с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент, освен ако позаконазол не се прилага по стриктно стандартизиран начин с храна, отчитайки значителния ефект на храната върху експозицията на позаконазол (вж. точка 5.2).

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати)

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

Ергоалкалоиди

Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на ергоалкалоидите (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ергоалкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин)

Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да бъде прекъснато по време на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Винка алкалоиди

Повечето от винка алкалоидите (напр. винкрисдин и винбластин), са субстрати на CYP3A4. Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкрисдин се свързва със сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Позаконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите, което може да доведе до невротоксичност и други сериозни нежелани реакции. Затова запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкрисдин, които нямат други възможности за противогъбично лечение.

Рифабутин

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на рифабутин съответно с 31 % и 72 %. Едновременната употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (виж по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на диференциалното броене и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

Сиролимус

Многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) повишава C_{max} и AUC на сиролимус (2 mg еднократна доза) средно съответно с 6,7 и 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави участници. Ефектът на позаконазол върху сиролимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Едновременното приложение на позаконазол и сиролимус не се препоръчва, и трябва да се избягва винаги, когато е възможно. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на едновременно приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно приложение с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния диапазон, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно трябва да се цели най-ниските концентрации да попадат в горната част на терапевтичния диапазон и внимателно да се проследяват клиничните признаци и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

Циклоспорин

При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол перорална суспензия 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с фатален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорин трябва да се намали (напр. до около $\frac{3}{4}$ от предишната доза). След това нивата на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекратяване на лечението с позаконазол, а дозата на циклоспорин да се коригира при необходимост.

Такролимус

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) съответно със 121 % и 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са докладвани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата, която приемат до момента). След това нивата на такролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

HIV протеазни инхибитори

Тъй като HIV протеазните инхибитори са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни агенти. След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 2,6 и съответно 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно 1,5 и 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с повишаване на плазмените нива на билирубина. По време на едновременно приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните агенти, субстрати на CYP3A4.

Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил C_{max} и AUC на пероралния мидазолам (еднократна доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния полуживот на терминална фаза на мидазолам, от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение.

Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага едновременно с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)

Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти се препоръчва по време на едновременното приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

Дигоксин

Приемът на други азолни се свързва с повишаване нивото на дигоксин. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксин и нивото на дигоксин трябва да се проследи при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

Сулфонилиуреи

Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид едновременно с позаконазол. Проследяването на глюкозните концентрации се препоръчва при пациенти с диабет.

Транс ретиноева киселина (All-trans retinoic acid, ATRA) или третиноин

Тъй като ATRA се метаболизира от чернодробните CYP450 ензими, главно от CYP3A4, съпътстващо приложение с позаконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, може да доведе до повишена експозиция на третиноин, водеща до повишена токсичност (особено хиперкалциемия). Нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани и при необходимост да се обсъди подходяща корекция на дозата на третиноин по време на лечението с позаконазол и през следващите дни след лечението.

Венетоклакс

В сравнение с венетоклакс 400 mg приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, мощен CYP3A инхибитор, с венетоклакс 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти, повишава C_{max} на венетоклакс съответно до 1,6-пъти и 1,9-пъти, а AUC до 1,9-пъти и 2,4-пъти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обърнете се към КХП на венетоклакс.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Позаконазол се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

Фертилитет

Позаконазол не е повлиял фертилитета при мъжки плъхове в дози до 180 mg/kg (1,7 пъти дозата при схема 400 mg два пъти дневно, базирано на стационарните плазмени концентрации при здрави доброволци) или при женски плъхове при дози до 45 mg/kg (2,2 пъти дозата при схема 400 mg два пъти дневно). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание при употребата на позаконазол, тъй като са докладвани някои нежелани реакции (напр. замайване, сънливост и т.н.), които биха могли да повлияят шофирането/работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на позаконазол перорална суспензия е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични проучвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В рамките на системно-органичните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции по системи и честота, съобщени при клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба*

Нарушения на кръвта и лимфната система Чести: Нечести: Редки:	неутропения тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт на далака хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
Нарушения на имунната система Нечести: Редки:	алергични реакции реакции на свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта, псевдоалдостеронизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Чести: Нечести:	електролитен дисбаланс, анорексия, намален апетит, хипокалиемия, хипомагнезиемия хипергликемия, хипогликемия
Психични нарушения Нечести: Редки:	абнормни сънища, състояние на обърканост, разстройство на съня психотични разстройства, депресия
Нарушения на нервната система Чести: Нечести: Редки:	парестезии, замайване, сомнолентност, главоболие, дисгезия гърчове, невропатия, хипоестезии, тремор, афазия, инсомния мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
Нарушения на очите Нечести:	замъглено зрение, фотофобия, намалена острота на зрението

Редки:	диплопия, скотоми
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки:	нарушения на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести:	синдром на удължен QT интервал [§] , промени в електрокардиограма [§] , палпитации, брадикардия, суправентрикуларни екстрасистоли, тахикардия
Редки:	torsades de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Чести:	хипертония
Нечести:	хипотония, васкулит
Редки:	белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	кашлица, епистаксис, хълцане, назална конгестия, плеврална болка, тахипнея
Редки:	белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	гадене
Чести:	повръщане, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция, запек, аноректален дискомфорт
Нечести:	панкреатит, подуване на корема, ентерит, дискомфорт в епигастриума, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, оток на устата
Редки:	гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена ГГТ)
Нечести:	хепатоцелуларно увреждане, хепатит, иктер, хепатомегалия, холестаза, чернодробна токсичност, абнормна чернодробна функция
Редки:	чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	обрив, сърбеж
Нечести:	улцерации в устата, алоpecia, дерматит, еритема, петехии
Редки:	синдром на Stevens-Johnson, везикуларен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести:	болка в гърба, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в крайник
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин
Редки:	бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести: Редки:	нарушения на менструацията болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести: Нечести: Редки:	пирексия (фебрилитет), астения, умора оток, болка, втрисане, неразположение, дискомфорт в гърдите, лекарствена непоносимост, усещане за паника, възпаление на лигавица оток на езика, оток по лицето
Изследвания Нечести:	промени в серумните нива на лекарства, понижени нива на фосфор в кръвта, абнормни резултати от рентгенография на гърдите

* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно-устойчиви таблетки, концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

§ Вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хепатобилиарни нарушения

По време на постмаркетинговия период на проследяване на позаконазол перорална суспензия се съобщава за чернодробно увреждане в тежка степен с фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

По време на клинични проучвания пациентите, приемали позаконазол перорална суспензия до 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който приемал 1 200 mg позаконазол перорална суспензия два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специално лечение в случай на предозиране с позаконазол. Може да се обсъди поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, триазолови производни, АТС код: J02AC04.

Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез.

Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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*, *Fusarium spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Rhizopus spp.* Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Налични са следните *in vitro* данни, но тяхната клинична значимост е неизвестна. В проучване за проследяване на > 3 000 клинични изолати на плесен от 2010-2018, 90 % от които не са от рода на *Aspergillus* гъби, проявяват следната *in vitro* минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC): *Mucorales spp* (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Резистентност

Установени са отделни клинични случаи на понижена чувствителност към позаконазол. Принципният механизъм на резистентност е придобиването на промени в таргетния протеин, CYP51.

Епидемиологични гранични (ECOFF) стойности за *Aspergillus spp.*

ECOFF стойностите на позаконазол, които отличават дивия тип популация от изолати с придобита резистентност, са определени по методологията на EUCAST.

EUCAST ECOFF стойности:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *Aspergillus spp.* ECOFF стойностите не се приравняват с клиничните гранични стойности.

Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на позаконазол [чувствителни (S); резистентни (R)]:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за други видове *Candida*.

Комбинация с други антимикотични агенти

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите противогъбични агенти; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

Фармакокинетични/Фармакодинамични взаимоотношения

Наблюдавана е взаимна връзка между отношението на тоталната лекарствена експозиция и MIC (AUC/MIC) и наблюдавания клиничен резултат. Критичното съотношение за пациентите с инфекции, причинени от *Aspergillus*, е ~200. Особено важно е да се направи опит да се осигурят

максимални плазмени нива при пациентите, инфектирани с *Aspergillus* (вж. точки 4.2 и 5.2 за препоръчителния режим на дозиране и ефекта на храната върху абсорбцията).

Клиничен опит

Резюме на проучванията с позаконазол перорална суспензия

Инвазивна аспергилоза

В несравнително проучване (Проучване 0041) на спасяваща терапия позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в отделни дози е оценен за лечението на инвазивна аспергилоза при пациенти със заболяване, рефрактерно на амфотерицин Б (включително липозомални форми) или итраконазол, или при пациенти с непоносимост към тези лекарствени продукти. Клиничните резултати са сравнени с тези от външна контролна група, получени от ретроспективен обзор на медицински данни. Външната контролна група включва 86 пациенти, лекувани с наличната терапия (както по-горе), в повечето случаи по същото време и на същото място като пациентите, лекувани с позаконазол. Повечето от случаите с аспергилоза се считат за рефрактерни на предишна терапия както в групата с позаконазол (88 %), така и във външната контролна група (79 %).

Както е показано в Таблица 3, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Проучването обаче не е проспективно, рандомизирано и контролирано, така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Таблица 3. Обща ефикасност на позаконазол перорална суспензия в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол перорална суспензия	Външна контролна група
Цялостен отговор	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Успех по видове		
Всички микологично потвърдени <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 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 124 дни и не повече от 212 дни. Между 18 пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

Хромобластомикоза/мицетома

9 от 11 пациенти са успешно лекувани с позаконазол перорална суспензия 800 mg/дневно в разделени дози за средно 268 дни и не повече от 377 дни. Пет от тези пациенти са с хромобластомикоза причинена от *Fonsecaea pedrosoi*, четирима са с мицетома, дължаща се главно на *Madurella sp.*

Кокцидиоидомикоза

11 от 16 пациенти са успешно лекувани (в края на лечението пълно или частично овладяване на признаците и симптомите, показвани в началото) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 296 дни и не повече от 460 дни.

¹ Включва други по-неизвестни или непознати видове.

Лечение на азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (ОФК)

Проведено е рандомизирано, сляпо контролирано проучване при HIV-позитивни пациенти с азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (при повечето пациенти, включени в проучването, изходно е изолирана *C. albicans*). Първичната променлива за ефикасност в проучването е била клиничният отговор (дефиниран като излекуване или подобрене) след 14-дневно лечение. Пациентите са лекувани с позаконазол или флуконазол перорална суспензия (и позаконазол, и флуконазол са прилагани в доза както следва: 100 mg два пъти дневно през първия ден, след което – 100 mg еднократно дневно в продължение на 13 дни).

Клиничният отговор в това проучване е представен в Таблица 4.

Флуконазол няма предимства пред позаконазол по отношение на клиничния ефект както в ден 14, така и 4 седмици след края на лечението.

Таблица 4. Клиничен терапевтичен успех при орофарингеална кандидоза

Крайна цел	Позаконазол	Флуконазол
Клиничен терапевтичен успех в ден 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Клиничен терапевтичен успех 4 седмици след края на лечението	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Клиничният терапевтичен успех се определя като броят на случаите, показали клиничен отговор (излекуване или подобрене), е разделен на общия брой случаи, подлежащи на анализ.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ИГИ) (Проучвания 316 и 1 899)

При пациенти с висок риск за развитие на инвазивни гъбични инфекции са проведени две рандомизирани, контролирани проучвания за профилактика на развитието на такива инфекции.

Проучване 316 е рандомизирано, двойносляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол капсули (400 mg еднократно дневно) при реципиенти след аlogenна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки с реакция на отхвърляне на присадката (GVHD). Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция на 16-а седмица след рандомизацията, диагностицирана от независими „заслепени“ външни експерти. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция по време на периода на лечение (от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт + 7 дни). Голямата част (377/600, [63 %]) от пациентите са били с остра GVHD 2 или 3 степен или хронична тежка GVHD (195/600, [32,5 %]) към началото на проучването. Средната продължителност на лечението е била 80 дни за позаконазол и 77 дни за флуконазол.

Проучване 1 899 е рандомизирано, заслепено за оценителя, проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол суспензия (400 mg еднократно дневно) или итраконазол перорален разтвор (200 mg два пъти дневно) при пациенти с неутропения на цитостатична терапия за лечение на остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром. Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция, диагностицирана от независими „заслепени“ външни експерти по време на периода на лечение. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция 100 дни след рандомизацията. Най-честото прилежащо състояние е новодиагностицирана остра миелогенна левкемия (435/602, [72 %]). Средната продължителност на лечението е била 29 дни за позаконазол и 25 дни за флуконазол/итраконазол.

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте Таблицы 5 и 6. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са били по-редки, отколкото в контролните групи.

Таблица 5. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а	P-стойност
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна ИГИ			
Период на лечение^б			
1 899 ^г	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^д	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Фиксиран период от време^б			
1 899 ^г	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^г	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

Таблица 6. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна аспергилоза		
Период на лечение^б		
1 899 ^г	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^д	3/291 (1)	17/288 (6)
Фиксиран период от време^б		
1 899 ^г	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^г	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

В проучване 1899 е установено значително понижение на смъртността по всякакви причини в полза на позаконазол [POS 49/304 (16 %) срещу FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p=0,048$]. Въз основа на анализа по Kaplan-Meier, вероятността за преживяване до стотния ден след рандомизирането е значително по-висока при пациентите, получавали позаконазол; тази повишена преживяемост се наблюдава както при анализ на всички причини за смърт ($P=0,0354$), така и при анализ на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи ($P=0,0209$).

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25 %; FLU, 28 %); обаче процентът на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значително по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299; $P=0,0413$).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти не може да се препоръча доза позаконазол перорална суспензия. Въпреки това, безопасността и ефикасността на други лекарствени форми на позаконазол (Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия; Noxafil концентрат за инфузионен разтвор) са установени при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. За допълнителна информация вижте техните КХП.

Оценка на електрокардиограма

Многократни, извършвани на определени интервали от време ЕКГ, събирани в продължение на 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно с високомаслена храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Позаконазол се абсорбира средно за t_{max} 3 часа (след прием на храна). Фармакокинетиката на позаконазол е линейна, след еднократен или многократен прием на доза до 800 mg, приета с високомаслена храна. Не е наблюдавано по-нататъшно увеличаване на експозицията, когато дози над 800 mg дневно са приемани от пациенти и здрави доброволци. На гладно AUC нараства по-малко от пропорционално при доза над 200 mg. При здрави доброволци, на гладно, разделянето на общата дневна доза (800 mg) на 200 mg четири пъти дневно, в сравнение с 400 mg два пъти дневно, показва повишаване на експозицията на позаконазол с 2,6 пъти.

Въздействие на храната върху пероралната абсорбция при здрави доброволци

Абсорбцията на позаконазол е значително по-висока, ако приемът на позаконазол 400 mg (веднъж дневно) е по време на или непосредствено след консумиране на богата на мазнини храна (~ 50 грама мазнини), отколкото ако е преди хранене, като C_{max} и AUC се повишават съответно с приблизително 330 % и 360 %. AUC на позаконазол е 4 пъти по-голяма при прием с богата на мазнини храна (~ 50 грама мазнини) и около 2,6 пъти по-голяма при прием с бедна на мазнини храна или хранителна добавка (14 грама мазнини) в сравнение с приема на гладно (виж точки 4.2 и 4.5).

Разпределение

Позаконазол бавно се абсорбира и бавно се елиминира с голям привиден обем на разпределение (1 774 литра) и има висока степен на протеинно свързване (> 98 %), предимно със серумен албумин.

Биотрансформация

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити и е малко вероятно инхибиторите на CYP450 ензими да променят концентрациите му. От циркулиращите метаболити, болшинството са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиирани) метаболити. Екскретираните метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17 % от приложената радиоизотопно маркирана доза.

Елиминиране

Позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ($t_{1/2}$) от 35 часа (диапазон от 20 до 66 часа). След приложение на ^{14}C - позаконазол, радиоактивността се открива главно във фецеса (77 % от радиоизотопно маркираната доза) с главен компонент основното съединение (66 % от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е по-малкият път на елиминиране с 14 % от радиоизотопно маркирана доза, екскретирана в урината (< 0,2 % от радиоизотопно маркираната доза е основното съединение). Стационарно състояние е постигнато след 7 до 10 дни многократно приложение.

Фармакокинетика при специални популации

Деца (< 18 години)

След приложение на 800 mg дневно позаконазол в отделни дози за лечение на инвазивни гъбични инфекции, кривата на средните стойности на плазмената концентрация при 12 пациенти на възраст 8 - 17 години (776 ng/ml) е сходна на концентрациите при 194 пациенти от 18 до 64 годишна възраст (817 ng/ml). В проучванията за профилактично приложение средната концентрация (C_{av}) в стационарно състояние на позаконазол при десет юноши (на възраст 13-17 години) е сходна с C_{av} , постигната при възрастни (≥ 18 -годишна възраст). При проучване при 136 педиатрични пациенти с неутропения на възраст 11 месеца - 17 години, лекувани с позаконазол перорална суспензия с дози до 18 mg/kg дневно, разделени на три приема, приблизително 50 % са постигнали предварително определения таргет (Ден 7 C_{av} между 500 ng/ml-2 500 ng/ml). Като цяло, експозициите са по-високи при по-големите пациенти (7 до < 18 години) отколкото при по-малките пациенти (2 до < 7 години).

Пол

Фармакокинетиката на позаконазол при мъже и жени е сходна.

Старческа възраст

Повишение в C_{max} (26 %) и AUC (29 %) е наблюдавано при пациенти в старческа възраст (24 пациенти ≥ 65 -годишна възраст) в сравнение с по-млади пациенти (24 пациенти на 18 – 45-годишна възраст). Все пак, в клиничните проучвания за ефикасност е установено, че профилът на безопасност при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст е сходен.

Раса

Има леко понижаване (16 %) на AUC и C_{max} на позаконазол перорална суспензия при чернокожи участници в сравнение с участници от бялата раса. Все пак, профилът на безопасност на позаконазол при чернокожи участници и при участници от бялата раса е подобен.

Тегло

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с теглото. При пациенти > 120 kg, C_{av} се понижава с 25 % и при пациенти < 50 kg, C_{av} се повишава с 19 %.

Ето защо се препоръчва пациентите с тегло над 120 kg да бъдат стриктно наблюдавани за пробивни гъбични инфекции.

Бъбречно увреждане

След прилагане на еднократна доза позаконазол перорална суспензия не се наблюдава въздействие при леко и умерено бъбречно увреждане ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетиката на позаконазол; затова не е необходимо коригиране на дозата. При участници с бъбречно увреждане в тежка степен ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC кривата на позаконазол е силно променлива [> 96 % CV (коефициент на вариация)] в сравнение с други бъбречни групи [< 40 % CV]. Все пак, тъй като позаконазол не се елиминира значително през бъбреците, не се очаква ефект на бъбречното увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата. Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

След еднократен перорален прием на 400 mg позаконазол перорална суспензия при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (по шест в група), средната AUC е 1,3 до 1,6 пъти по-голяма в сравнение с тази при съответстващи им по други показатели участници с нормална чернодробна функция. Концентрациите на свободното вещество не са определени и не може да се изключи по-голямо повишаване на експозицията на свободен позаконазол в сравнение с наблюдаваното увеличение с 60 % в общата AUC. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) се удължава в съответните групи от приблизително 27 часа до ~ 43 часа. При пациенти с леко до

тежко чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но е препоръчително да се подхожда с повишено внимание поради вероятността за повишаване на плазмената експозиция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азолови противогъбични агенти, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адрено-потискащи ефекти се наблюдават при изследванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, еднакви или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози ≥ 3 месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такъв резултат не е наблюдаван при маймуни, третирани в продължение на една година. В изследвания за невротоксичност, провеждани в продължение на 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервни системи при дози, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите се наблюдава при двугодишно изследване на плъхове. Тези резултати не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично изследване на маймуни при системни експозиции 4,6 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани в терапевтични дози при хора. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологични изследвания на плъхове за безопасност при многократно приложение при системна експозиция 1,4 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) у плъхове и маймуни при системни експозиции 1,4 пъти и 4,6 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие, са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични агенти, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Симетикон
Натриев бензоат (E211)
Натриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина монохидрат
Глицерол
Ксантанова гума
Течна глюкоза
Титанов диоксид (E171)

Изкуствен аромат на череша, съдържащ бензилов алкохол и пропиленгликол (E1520)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Неотваряна опаковка: 3 години

След първото отваряне на опаковката: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

105 ml перорална суспензия в бутилка от (кафяво стъкло тип IV), затворена с пластмасова запушалка (полипропилен), защитена от отваряне от деца, и мерителна лъжичка (полистирен) с 2 деления: 2,5 ml и 5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 25 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 100 mg позаконазол (posaconazole).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка (таблетка)

Жълта обвита таблетка, с форма на капсула, с дължина 17,5 mm и с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Noxafil стомашно-устойчиви таблетки е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Инвазивна аспергилоза;

Noxafil стомашно-устойчиви таблетки е показан за лечение на следните гъбични инфекции при педиатрични пациенти от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Инвазивна аспергилоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Фузариоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или при пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти, които са рефрактерни на лечение с итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиоидомикоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрение след минимум 7 дни предхождащо лечение с ефективна противогъбична терапия.

Noxafil стомашно-устойчиви таблетки е показан и за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните педиатрични пациенти от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg и възрастни (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;
- Пациенти след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), които са на високодозова имуносупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на присадката срещу приемника и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

За приложение при орофарингеална кандидоза вижте кратката характеристика на Noxafil перорална суспензия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в поддържащото лечение на високорискови пациенти, при които позаконазол е показан за профилактика.

Невзаимозаменяемост между Noxafil таблетки и Noxafil перорална суспензия

Таблетката не трябва да се използва взаимозаменяемо с пероралната суспензия поради разликите в честотата на дозиране, прилагане с храна и достигната плазмена концентрация на лекарството при двете лекарствени форми. Поради това, следвайте специфичните препоръки за дозиране за всяка от лекарствените форми.

Дозировка

Noxafil се предлага също и под формата на 40 mg/ml перорална суспензия, 300 mg концентрат за инфузионен разтвор и 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Noxafil таблетки в повечето случаи осигуряват по-висока плазмена експозиция на лекарството, отколкото Noxafil перорална суспензия както на гладно, така и след хранене. Затова таблетките са предпочитаната лекарствена форма за постигане на оптимална плазмена концентрация.

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg и при възрастни е посочена в Таблица 1.

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия се препоръчва за перорално приложение при педиатрични пациенти от 2-годишна възраст и по-големи, с тегло 40 kg или по-малко. За допълнителна информация относно прилагането вижте КХП на стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

Таблица 1. Препоръчителна доза при педиатрични пациенти от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg и при възрастни, в зависимост от показанието

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Лечение на инвазивна аспергилоза (само за възрастни)	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg или 300 mg концентрат за инфузионен разтвор) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg или 300 mg концентрат за инфузионен разтвор) веднъж дневно. Всяка доза на таблетката може да се приема независимо от приема на храна. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 6-12 седмици. Преминаването от интравенозно към перорално приложение е уместно, когато е клинично оправдано.
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГИ)/пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата от 1-ва линия на лечение	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно. Всяка доза може да се приема независимо от приема на храна. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от тежестта на подлежащото заболяване, възстановяването от имуносупресията и клиничния отговор.

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно. Всяка доза може да се приема независимо от приема на храна. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от възстановяването от неутропенията или имunosупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката с Noxafil трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm ³ .

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Ограничените данни относно въздействието на чернодробно увреждане (включително и клас С по класификацията на Child-Pugh за хронично чернодробно увреждане) върху фармакокинетиката на позаконазол показват повишаване на плазмената експозиция в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, но не предполагат необходимост от корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се особено внимание поради риска от повишаване на плазмената експозиция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на позаконазол при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват клинични данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Noxafil стомашно-устойчиви таблетки може да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се раздробяват, дъвчат или чупят.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като това може да доведе до повишена плазмена концентрация на тези лекарствени продукти, водеща до удължаване на QTc интервала и рядка поява на torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение по време на началната фаза и фазата на титриране на дозата на

венетоклакс при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свърхчувствителност

Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Позаконазол трябва да се изписва с повишено внимание на пациенти, свърхчувствителни към други азоли.

Чернодробна токсичност

Чернодробни реакции (напр. леко до умерено повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробни ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с фатален изход.

Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, поради ограничения клиничен опит и възможността плазмените нива на позаконазол при тези пациенти да са повишени (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрол на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се изследва както в началото, така и по време на лечението с позаконазол. Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно наблюдавани за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече тестове за чернодробна функция и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми, свързани с развитие на чернодробно заболяване.

Удължен QTc интервал

Някои азоли се свързват с удължаване на QTc интервала. Позаконазол не трябва да се приема с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със състояния на проаритмия като:

- вроден или придобит удължен QTc интервал
- кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- синусова брадикардия
- съществуваща симптоматична аритмия
- съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други, освен изброените в точка 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост, преди и по време на терапията с позаконазол.

Лекарствени взаимодействия

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Мидазолам и други бензодиазепини

Поради риск от удължена седация и възможна респираторна депресия, едновременното приложение на позаконазол с бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам), трябва да се обмисля само ако е изрично необходимо. Необходимо е да се обмисли корекция на дозата на бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Токсичност на винкристин

Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва с невротоксичност и други сериозни нежелани реакции, включително припадъци, периферна невропатия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и паралитичен илеус. Запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение (вж. точка 4.5).

Токсичност на венетоклак

Съпътстващото приложение на мощни СУРЗА инхибитори, включително позаконазол, със субстрата на СУРЗА4 венетоклак може да повиши токсичността на венетоклак, включително риска за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS) и неутропения (вж. точки 4.3 и 4.5). За подробни указания се обърнете към КХП на венетоклак.

Антибактериални средства от групата на рифамицин (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и ефавиренц

В комбинация концентрациите на позаконазол могат значително да се занижат, затова едновременният прием с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Плазмена експозиция

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки обикновено са по-високи от тези при прием на позаконазол перорална суспензия. Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки с времето може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 5.2).

Стомашно-чревна дисфункция

Данните за фармакокинетиката при пациенти със стомашно-чревна дисфункция в тежка степен (напр. тежка диария) са ограничени. Пациентите с тежка диария или повръщане трябва да бъдат стриктно проследявани за пробив на гъбични инфекции.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарства върху позаконазол

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (ензими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин, някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмените концентрации на позаконазол.

Рифабутин

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на позаконазол съответно до 57 % и 51 %. Едновременният прием на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

Ефавиренц

Ефавиренц (400 mg веднъж дневно) намалява C_{max} и AUC на позаконазол с 45 % и 50 % съответно. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Фозампренавир

Комбинацията на фозампренавир с позаконазол може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на позаконазол. Ако се налага едновременно приложение, се препоръчва внимателно проследяване за пробив на гъбични инфекции. Прилагането на многократни дози фозампренавир (700 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни) намалява C_{max} и AUC на позаконазол перорална суспензия (200 mg еднократно дневно първия ден, 200 mg два пъти дневно на втория ден и след това 400 mg два пъти дневно за 8 дни) съответно с 21% и 23%. Ефектът на позаконазол върху нивата на фозампренавир, когато фозампренавир е даван с ритонавир е неизвестен.

Фенитоин

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC на позаконазол съответно с 41 % и 50 %. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Не са наблюдавани клинично значими ефекти при едновременно приложение на позаконазол таблетки с антиациди, H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа. Не е необходимо коригиране на дозата на позаконазол таблетки при едновременното им приложение с антиациди, H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа.

Ефекти на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията към CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага едновременно със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да бъдат внимателно следени и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно приложение с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент.

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати)

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

Ергоалкалоиди

Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на алкалоидите на моравото рогче (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ергоалкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин)

Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA

редуктаза трябва да бъде прекъснато по време на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Винка алкалоиди

Повечето от винка алкалоидите (напр. винкристин и винбластин), са субстрати на CYP3A4. Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва със сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Позаконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите, което може да доведе до невротоксичност и други сериозни нежелани реакции. Затова запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение.

Рифабутин

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на рифабутин съответно с 31 % и 72 %. Едновременната употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на диференциалното броене и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

Сиролимус

Многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) повишава C_{max} и AUC на сиरोлимус (2 mg еднократна доза) средно съответно с 6,7 и 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави участници. Ефектът на позаконазол върху сиролимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Едновременното приложение на позаконазол и сиролимус не се препоръчва, и трябва да се избягва винаги, когато е възможно. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на едновременното приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно приложение с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния диапазон, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно трябва да се цели най-ниските концентрации да попадат в горната част на терапевтичния диапазон и внимателно да се проследяват клиничните признаци и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

Циклоспорин

При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол перорална суспензия 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с фатален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорин трябва да се намали (напр. до около $\frac{3}{4}$ от предишната доза). След това нивата на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекратяване на лечението с позаконазол, а дозата на циклоспорин да се коригира при необходимост.

Такролимус

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) съответно със 121 % и 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са докладвани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат

такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата, която приемат до момента). След това нивата на такролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

HIV протеазни инхибитори

Тъй като HIV протеазните инхибитори са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни агенти. След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 2,6 и съответно 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно 1,5 и 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с повишаване на плазмените нива на билирубина. По време на едновременно приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните агенти, субстрати на CYP3A4.

Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил C_{max} и AUC на пероралния мидазолам (еднократна доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния полуживот на терминална фаза на мидазолам от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение.

Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага едновременно с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)

Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти, се препоръчва по време на едновременното приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

Дигоксин

Приемът на други азолни се свързва с повишаване нивото на дигоксин. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксин и нивото на дигоксин трябва да се проследи при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

Сулфонилури

Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид едновременно с позаконазол. Проследяването на глюкозните концентрации се препоръчва при пациенти с диабет.

Транс ретиноева киселина (All-trans retinoic acid, ATRA) или третиноин

Тъй като ATRA се метаболизира от чернодробните CYP450 ензими, главно от CYP3A4, съпътстващо приложение с позаконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, може да доведе до повишена експозиция на третиноин, водеща до повишена токсичност (особено хиперкалциемия). Нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани и при

необходимост да се обсъди подходяща корекция на дозата на третиноин по време на лечението с позаконазол и през следващите дни след лечението.

Венетоклакс

В сравнение с венетоклакс 400 mg приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, мощен СУР3А инхибитор, с венетоклакс 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти, повишава C_{max} на венетоклакс съответно до 1,6-пъти и 1,9-пъти, а AUC до 1,9-пъти и 2,4-пъти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обърнете се към КХП на венетоклакс.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Позаконазол се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

Фертилитет

Позаконазол не е повлиял фертилитета при мъжки плъхове в дози до 180 mg/kg (3,4 пъти дозата при 300 mg таблетка, базирано на стационарните плазмени концентрации при пациенти) или при женски плъхове при дози до 45 mg/kg (2,6 пъти дозата при 300 mg таблетка, базирано на стационарните плазмени концентрации при пациенти). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание при употребата на позаконазол, тъй като са докладвани някои нежелани реакции (напр. замаяване, сънливост и т.н.), които биха могли да повлияят шофирането/работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени основно от проучвания с пероралната суспензия.

Безопасността на позаконазол перорална суспензия е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични проучвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

Позаконазол таблетки

Безопасността на позаконазол таблетки е оценена при 104 здрави доброволци и 230 пациенти, включени в клинично проучване за противогъбична профилактика.

Безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол таблетки е оценена при 288 пациенти, включени в клинично проучване за инвазивна аспергилоза, от които

161 пациенти получават концентрат за инфузионен разтвор и 127 пациенти получават таблетна форма.

Таблетната форма е изследвана само при пациенти с AML и MDS, както и при пациенти след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), които имат или при които съществува риск от развитие на реакция на присадката срещу реципиента (GVHD). Максималната продължителност на експозиция при таблетната форма е по-кратка отколкото при пероралната суспензия. Плазмената експозиция, резултат от таблетната форма, е по-висока отколкото наблюдаваната при пероралната суспензия.

Безопасността на позаконазол таблетки е оценена при 230 пациенти, включени в основното клинично проучване. Пациентите са включени в несравнително проучване за фармакокинетика и безопасност на позаконазол таблетки, прилагани като противогъбична профилактика. Пациентите са били имунокомпрометирани от подлежащи състояния, включващи хематологично злокачествено състояние, неутропения в резултат на химиотерапия, GVHD и състояние след HSCT. Терапията с позаконазол е с медиана на продължителност 28 дни. Двадесет пациенти са приемали доза от 200 mg дневно, а 210 пациенти са приемали доза от 300 mg дневно (след дозиране двукратно дневно в Ден 1 във всяка кохорта).

Безопасността на позаконазол таблетки и концентрат за инфузионен разтвор е изследвана също в контролирано проучване за лечение на инвазивна аспергилоза. Максималната продължителност на лечението на инвазивна аспергилоза е сходна с тази проучвана при пероралната суспензия за спасяващо лечение и е по-дълга от тази с таблетките или концентрата за инфузионен разтвор при профилактика.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В рамките на системно-органичните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции по системи и честота, съобщени при клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	неутропения
Нечести:	тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт на далака
Редки:	хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
Нарушения на имунната система	
Нечести:	алергични реакции
Редки:	реакции на свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта, псевдоалдостеронизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	електролитен дисбаланс, анорексия, намален апетит, хипокалиемия, хипомагнезиемия
Нечести:	хипергликемия, хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести:	абнормни сънища, състояние на обърканост, разстройство на съня
Редки:	психотични разстройства, депресия

Нарушения на нервната система	
Чести:	парестезии, замайване, сомнолентност, главоболие
Нечести:	гърчове, невропатия, хипоестезии, тремор, афазия, инсомния
Редки:	мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести:	замъглено зрение, фотофобия, намалена острота на зрението
Редки:	диплопия, скотоми
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки:	нарушения на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести:	синдром на удължен QT интервал [§] , промени в електрокардиограма [§] , палпитации, брадикардия, суправентрикуларни екстрасистоли, тахикардия
Редки:	torsades de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Чести:	хипертония
Нечести:	хипотония, васкулит
Редки:	белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	кашлица, епистаксис, хълцане, назална конгестия, плеврална болка, тахипнея
Редки:	белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	гадене
Чести:	повръщане, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция, запек, аноректален дискомфорт
Нечести:	панкреатит, подуване на корема, ентерит, дискомфорт в епигастриума, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, оток на устата
Редки:	гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена ГГТ)
Нечести:	хепатоцелуларно увреждане, хепатит, иктер, хепатомегалия, холестаза, чернодробна токсичност, абнормна чернодробна функция
Редки:	чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис

Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести: Нечести: Редки:	обрив, сърбеж улцерации в устата, алоpecia, дерматит, еритема, петехии синдром на Stevens-Johnson, везикуларен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Нечести:	болка в гърба, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в крайник
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести: Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести: Редки:	нарушения на менструацията болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести: Нечести: Редки:	пирексия (фебрилитет), астения, умора оток, болка, втрисане, неразположение, дискомфорт в гърдите, лекарствена непоносимост, усещане за паника, възпаление на лигавица оток на езика, оток по лицето
Изследвания Нечести:	промени в серумните нива на лекарства, понижени нива на фосфор в кръвта, абнормни резултати от рентгенография на гърдите

* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно-устойчиви таблетки, концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

§ Вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хепатобилиарни нарушения

По време на постмаркетинговия период на проследяване на позаконазол перорална суспензия се съобщава за чернодробно увреждане в тежка степен с фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва опит с предозиране на позаконазол таблетки.

По време на клинични проучвания пациентите, приемали позаконазол перорална суспензия до 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който приемал

1 200 mg позаконазол перорална суспензия два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специално лечение в случай на предозиране с позаконазол. Може да се обсъди поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, триазолови производни, АТС код: J02AC04.

Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез.

Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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*, *Fusarium spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Rhizopus spp.* Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Налични са следните *in vitro* данни, но тяхната клинична значимост е неизвестна. В проучване за проследяване на > 3 000 клинични изолати на плесен от 2010-2018, 90 % от които не са от рода на *Aspergillus* гъби, проявяват следната *in vitro* минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC): *Mucorales spp* (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Резистентност

Установени са отделни клинични случаи на понижена чувствителност към позаконазол. Принципиният механизъм на резистентност е придобиването на промени в таргетния протеин, CYP51.

Епидемиологични гранични (ECOFF) стойности за *Aspergillus spp.*

ECOFF стойностите на позаконазол, които отличават дивия тип популация от изолати с придобита резистентност, са определени по методологията на EUCAST.

EUCAST ECOFF стойности:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *Aspergillus spp.* ECOFF стойностите не се приравняват към клиничните гранични стойности.

Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на позаконазол [чувствителни (S); резистентни (R)]:

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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за други видове *Candida*.

Комбинация с други антимикотични агенти

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите противогъбични агенти; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

Клиничен опит

Резюме на проучване за инвазивна аспергилоза с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки

Безопасността и ефикасността на позаконазол за лечение на пациенти с инвазивна аспергилоза е оценена в двойносляпо контролирано проучване (проучване 69) при 575 пациенти с доказани, вероятни или възможни инвазивни гъбични инфекции според EORTC/MSG критерии.

Пациентите са лекувани с позаконазол (n=288) концентрат за инфузионен разтвор или таблетка, прилагани в доза от 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1). Пациентите в контролната група са лекувани с вориконазол (n=287), прилаган i.v. в доза от 6 mg/kg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 4 mg/kg два пъти дневно или перорално в доза от 300 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 200 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е 67 дни (с позаконазол) и 64 дни (с вориконазол).

При intent-to-treat (ITT) популацията (всички участници, които получават поне една доза от проучваното лекарство), 288 пациенти получават позаконазол и 287 пациенти получават вориконазол. Популацията с пълния набор от анализи (full analysis set (FAS)) е подгрупа от всички участници в ITT популацията, които са класифицирани според независима оценка като имащи доказана или вероятна инвазивна аспергилоза: 163 участници на позаконазол и 171 участници на вориконазол. Смъртността по всякакви причини и общият клиничен отговор при тези две популации са представени съответно в Таблица 3 и 4.

Таблица 3. Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: смъртност по всякакви причини в Ден 42 и Ден 84, при ITT и FAS популации

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Смъртност при ITT в Ден 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Смъртност при ITT в Ден 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Смъртност при FAS в Ден 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Смъртност при FAS в Ден 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

* Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

Таблица 4. Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: общ клиничен отговор на Седмица 6 и Седмица 12 при FAS популация

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	Успех (%)	N	Успех (%)	
Общ клиничен отговор на Седмица 6 при FAS	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Общ клиничен отговор на Седмица 12 при FAS	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

*Успешен Общ Клиничен Отговор е определен като оцеляване с частичен или пълен отговор
Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

Резюме на свързващо проучване с позаконазол таблетка

Проучването 5 615 е несравнително, многоцентрово проучване за оценка на фармакокинетичните свойства, безопасността и поносимостта на позаконазол таблетка. Проучването 5 615 е проведено при популация пациенти сходна до тази, участвала в основната клинична програма с позаконазол перорална суспензия. Данните относно фармакокинетика и безопасност, събрани в проучването 5 615 са присъединени към наличните данни относно пероралната суспензия (включително данните за ефикасност).

Популацията включва следните участници: 1) пациенти с AML или MDS, които наскоро са преминали химиотерапия и са развили или се очаквало да развият значима неутропения, или 2) пациенти, които са преминали HSCT и са приемали имunosупресивна терапия за предотвратяване или лечение на GVHD. Направена е оценка на две групи, получавали различна доза: 200 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 200 mg веднъж дневно (Част 1A) и 300 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 300 mg веднъж дневно (Част 1B и Част 2).

Направени са серийни фармакокинетични изследвания в Ден 1 и в стационарно състояние в Ден 8 за всички участници в Част 1 и на отделна подгрупа участници в Част 2. Освен това са направени отделни фармакокинетични изследвания в няколкото дни по време на стационарното състояние, преди следващата доза (C_{min}) за по-широк кръг участници. На базата на средните стойности на C_{min} концентрации може да се изчисли прогнозирана средна концентрация (C_{av}) за 186 участници, получили доза от 300 mg. Фармакокинетичният анализ при пациенти в C_{av} популацията показва, че 81 % от участниците, лекувани с доза 300 mg веднъж дневно постигат стационарно състояние при прогнозирана C_{av} между 500-2 500 ng/ml. При един участник (<1 %) прогнозираната C_{av} е под 500 ng/ml, а при 19 % от участниците прогнозираната C_{av} е над 2 500 ng/ml. Участници достигат средна прогнозирана C_{av} в стационарно състояние от 1 970 ng/ml.

В таблица 5 е представено сравнение между експозиция (C_{av}) след прием на терапевтични дози позаконазол таблетка и позаконазол перорална суспензия при пациентите, описани за целите на анализ на квартилните стойности. Експозициите след прием на таблетки са като цяло по-високи от, но съпадащи с експозициите след прием на позаконазол перорална суспензия.

Таблица 5. C_{av} анализ на кватилните стойности при пациенти в основните проучвания на позаконазол таблетка и перорална суспензия

	Позаконазол таблетка	Позаконазол перорална суспензия		
	Профилактика в проучването 5 615 при AML и HSCT	Профилактика в проучването 316 при GVHD	Профилактика в проучването 1 899 при неутропения	Лечение в проучването 0041 при инвазивна аспергилоза
	300 mg еднократно дневно (Ден 1 300 mg два пъти дневно)*	200 mg три пъти дневно	200 mg три пъти дневно	200 mg еднократно дневно (хоспитализирани), след което 400 mg два пъти дневно
Кватил	rC_{av} диапазон (ng/ml)	C_{av} диапазон (ng/ml)	C_{av} диапазон (ng/ml)	C_{av} диапазон (ng/ml)
Q1	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
Q4	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
rC_{av} : прогнозирана C_{av} C_{av} = средната концентрация, измерена в стационарно състояние *20 пациенти, приемали 200 mg еднократно дневно (в Ден 1 - 200 mg два пъти дневно)				

Резюме на проучванията с позаконазол перорална суспензия

Инвазивна аспергилоза

В несравнително проучване на спасяваща терапия (проучването 0041) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в отделни дози е оценен за лечението на инвазивна аспергилоза при пациенти със заболяване, рафрактерно на амфотерицин Б (включително липозомални форми) или итраконазол, или при пациенти с непоносимост към тези лекарствени продукти.

Клиничните резултати са сравнени с тези от външна контролна група, получени от ретроспективен обзор на медицински данни. Външната контролна група включва 86 пациенти, лекувани с наличната терапия (както по-горе), в повечето случаи по същото време и на същото място като пациентите, лекувани с позаконазол. Повечето от случаите с аспергилоза се считат за рефрактерни на предишна терапия както в групата с позаконазол (88 %), така и във външната контролна група (79 %).

Както е показано в Таблица 6, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Проучването обаче не е проспективно, рандомизирано и контролирано, така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Таблица 6. Обща ефикасност на позаконазол перорална суспензия в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол перорална суспензия	Външна контролна група
Цялостен отговор	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Успех по видове		
Всички микологично потвърдени <i>Aspergillus</i> spp. ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. Fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. Flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. Terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. Niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Включва други по-неизвестни или непознати видове.

Fusarium spp.

11 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 124 дни и не повече от 212 дни. Между осемнадесет пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

Хромобластомикоза/мицетома

9 от 11 пациенти са успешно лекувани с позаконазол перорална суспензия 800 mg/дневно в разделени дози за средно 268 дни и не повече от 377 дни. Пет от тези пациенти са с хромобластомикоза причинена от *Fonsecaea pedrosoi*, четирима са с мицетома, дължаща се главно на *Madurella sp.*

Кокцидиоидомикоза

11 от 16 пациенти са успешно лекувани (в края на лечението пълно или частично овладяване на признаците и симптомите, показвани в началото) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 296 дни и не повече от 460 дни.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ИГИ) (Проучвания 316 и 1 899)

При пациенти с висок риск за развитие на инвазивни гъбични инфекции са проведени две рандомизирани, контролирани проучвания за профилактика на развитието на такива инфекции.

Проучване 316 е рандомизирано, двойносляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол капсули (400 mg еднократно дневно) при реципиенти след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки с реакция на отхвърляне на присадката (GVHD). Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция на 16-а седмица след рандомизация, диагностицирана от независими „заслепени“ външни експерти. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция по време на периода на лечение (от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт + 7 дни). Голямата част (377/600, [63 %]) от пациентите са били с остра GVHD 2 или 3 степен или хронична тежка GVHD (195/600, [32,5 %]) към началото на проучването. Средната продължителност на лечението е била 80 дни за позаконазол и 77 дни за флуконазол.

Проучване 1899 е рандомизирано, заслепено за оценителя, проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол суспензия (400 mg еднократно дневно) или итраконазол перорален разтвор (200 mg два пъти дневно) при пациенти с неутропения на цитостатична терапия за лечение на остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром. Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция, диагностицирана от независими „заслепени“ външни експерти по време на периода на лечение. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция 100 дни след рандомизацията. Най-честото прилежащо състояние е новодиагностицирана остра миелогенна левкемия (435/602, [72 %]). Средната продължителност на лечението е била 29 дни за позаконазол и 25 дни за флуконазол/итраконазол.

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте Таблици 7 и 8. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са били по-редки, отколкото в контролните групи.

Таблица 7. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а	P-стойност
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна ИГИ			
Период на лечение^б			
1 899 ^г	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^д	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Фиксиран период от време^в			
1 899 ^г	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^г	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

Таблица 8. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна аспергилоза		
Период на лечение^б		
1 899 ^г	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^д	3/291 (1)	17/288 (6)
Фиксиран период от време^в		
1 899 ^г	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^г	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

В проучване 1899 е установено значително понижаване в смъртността по всякакви причини в полза на позаконазол [POS 49/304 (16 %) срещу FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p=0,048$]. Въз основа на анализа по Kaplan-Meier, вероятността за преживяване до стотния ден след рандомизирането е значително по-висока при пациентите, получавали позаконазол; тази повишена преживяемост се наблюдава както при анализа на всички причини за смърт ($P=0,0354$), така и при анализа на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи ($P=0,0209$).

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25 %; FLU, 28 %); обаче процентът на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значително по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299; $P=0,0413$).

Педиатрична популация

Има ограничен опит с позаконазол таблетки в педиатричната популация.

В проучване за лечение на инвазивна аспергилоза трима пациенти на възраст 14-17 години са лекувани с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетка 300 mg/дневно (два пъти дневно в Ден 1, последвана от веднъж дневно след това).

Безопасността и ефикасността на позаконазол (Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия; Noxafil концентрат за инфузионен разтвор) са установени при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Употребата на позаконазол при тези възрастови групи е подкрепена с доказателства от задоволителни и добре контролирани проучвания с позаконазол при възрастни и от фармакокинетичните данни и данните за безопасност от педиатрични проучвания (вж. точка 5.2). В педиатричните проучвания не са установени нови сигнали относно безопасността, свързани с употребата на позаконазол при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8).

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Оценка на електрокардиограма

Многократни, извършвани на определени интервали от време ЕКГ, събирани в продължение на 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно с високомаслена храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Наблюдавана е връзка между тоталната експозиция на лекарственния продукт, разделена на MIC (AUC/MIC) и клиничния отговор. Критичното съотношение при индивиди с аспергилоза е ~200. Особено важно е да се направи опит да се гарантира достигането на максималните плазмени нива при пациентите, инфектирани с аспергилоза (за повече информация относно препоръчителните дозови режими вижте точки 4.2 и 5.2).

Абсорбция

Позаконазол таблетки се абсорбират средно за t_{max} от 4 до 5 часа и проявяват дозово пропорционални фармакокинетични свойства след еднократно или многократно прилагане на доза до 300 mg.

При здрави доброволци, ако приемът на еднократна доза позаконазол таблетки 300 mg е след консумиране на богата на мазнини храна, $AUC_{0-72 \text{ часа}}$ и C_{max} са по-високи в сравнение с приема на гладно (съответно 51 % и 16 % за $AUC_{0-72 \text{ hours}}$ и C_{max}). Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, позаконазол C_{av} се повишава с 20 % когато се приема с храна, в сравнение с прием на гладно.

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки с времето може да се повишат при някои пациенти. Причината за тази времева зависимост не е напълно изяснена.

Разпределение

След прием на таблетката, позаконазол има среден привиден обем на разпределение от 394 литра (42 %), като диапазонът, наблюдаван в проучванията със здрави доброволци, е 294-583 литра.

Позаконазол се свързва с протеини във висока степен (> 98 %), предимно със серумен албумин.

Биотрансформация

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити и е малко вероятно инхибиторите на CYP450 ензими да променят концентрациите му. От циркулиращите метаболити, болшинството са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиирани) метаболити. Екскретираните метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17 % от приложената радиоизотопно маркирана доза.

Елиминиране

След прием на таблетките, позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ($t_{1/2}$) от 29 часа (диапазон от 26 до 31 часа) и със среден привиден клирънс в диапазон от 7,5 до 11 л/ч. След приложение на ^{14}C - позаконазол, радиоактивността се открива главно във фецеса (77 % от радиоизотопно маркираната доза), като главен компонент е основното съединение (66 % от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е по-малкият път на елиминиране с 14 % от радиоизотопно маркирана доза, екскретирана в урината (< 0,2 % от радиоизотопно маркираната доза основно съединение). Стационарно състояние на плазмената концентрация е постигнато в Ден 6 при прием на доза 300 mg (еднократно дневно след натоварваща доза два пъти дневно в Ден 1).

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, оценяващ фармакокинетиката на позаконазол, концентрациите на позаконазол в стационарно състояние са прогнозираны при пациенти, на които е прилаган позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно, след доза два пъти дневно в Ден 1 за лечение на инвазивна аспергилоза и профилактика на инвазивни гъбични инфекции.

Таблица 9. Популационно прогнозирана медиана (10^{ия} перцентил, 90^{ия} перцентил) на плазмени концентрации на позаконазол в стационарно състояние при пациенти след приложение на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1)

Схема	Популация	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Таблетка-(на гладно)	Профилактика	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Концентрат за инфузионен разтвор	Профилактика	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Популационният фармакокинетичен анализ на позаконазол при пациенти допуска, че расата, полът, бъбречното увреждане и заболяване (профилактика или лечение) не оказват клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на позаконазол.

Деца (< 18 години)

Има ограничен (n=3) опит с позаконазол таблетки в педиатричната популация. Направена е оценка на фармакокинетиката на позаконазол перорална суспензия при педиатрични пациенти. След приложение на 800 mg дневно позаконазол перорална суспензия в отделни дози за лечение на инвазивни гъбични инфекции, кривата на средните стойности на най-ниската плазмената концентрация при 12 пациенти на възраст 8 - 17 години (776 ng/ml) е сходна на концентрациите при 194 пациенти от 18 до 64 годишна възраст (817 ng/ml). Липсват фармакокинетични данни при деца под 8-годишна възраст. В проучванията за профилактично приложение, средната концентрация (C_{av}) в стационарно състояние на позаконазол при десет юноши (на възраст 13-17 години) е сходна с C_{av} , постигната при възрастни (≥ 18 -годишна възраст).

Пол

Фармакокинетиката на позаконазол таблетки при мъже и жени е сходна.

Старческа възраст

Не са наблюдавани разлики в профила на безопасност между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с възрастта. C_{av} на позаконазол обикновено показва съпоставимост при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (≥ 65 години); обаче, C_{av} се повишава с 11 % при много възрастните (≥ 80 години). Ето защо се препоръчва много възрастните пациенти (≥ 80 години) да бъдат внимателно проследявани за нежелани събития.

Фармакокинетиката на позаконазол таблетки е съпоставима при млади и при лица в старческа възраст (≥ 65 години).

Фармакокинетичните разлики, основани на възрастта не се считат за клинично значими. Следователно не е необходима корекция на дозата.

Раса

Няма достатъчно данни при различни раси по отношение на позаконазол таблетки.

Има леко понижаване (16 %) на AUC и C_{max} на позаконазол перорална суспензия при чернокожи участници в сравнение с участници от бялата раса. Все пак, профилът на безопасност на позаконазол при чернокожи участници и при участници от бялата раса е подобен.

Тегло

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с теглото. При пациенти > 120 kg, C_{av} се понижава с 25 % и при пациенти < 50 kg, C_{av} се повишава с 19 %.

Ето защо се препоръчва пациентите с тегло над 120 kg да бъдат стриктно наблюдавани за пробивни гъбични инфекции.

Бъбречно увреждане

След прилагане на еднократна доза позаконазол перорална суспензия не се наблюдава въздействие при леко и умерено бъбречно увреждане ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетиката на позаконазол; затова не е необходимо коригиране на дозата. При участници с бъбречно увреждане в тежка степен ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC кривата на позаконазол е силно променлива [> 96 % CV (коефициент на вариация)] в сравнение с други бъбречни групи [< 40 % CV]. Все пак, тъй като позаконазол не се елиминира значително през бъбреците, не се очаква ефект на бъбречното увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата. Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа.

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол таблетки; въпреки това специално проучване с позаконазол таблетки не е провеждано.

Чернодробно увреждане

След еднократен перорален прием на 400 mg позаконазол перорална суспензия при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (по шест в група), средната AUC е 1,3 до 1,6 пъти по-голяма в сравнение с тази при участници с нормална чернодробна функция. Концентрациите на свободното вещество не са определени и не може да се изключи по-голямо повишаване на експозицията на свободен позаконазол в сравнение с наблюдаваното увеличение с 60 % в

общата AUC. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) се удължава в съответните групи от приблизително 27 часа до ~ 43 часа. При пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но е препоръчително да се подхожда с повишено внимание поради вероятността за повишаване на плазмената експозиция.

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол таблетки; но все пак с позаконазол таблетки не е провеждано специално проучване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азолови противогъбични агенти, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адreno-потискащи ефекти се наблюдават при изследванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, еднакви или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози ≥ 3 месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такъв резултат не е наблюдаван при маймуни, третирани в продължение на една година. В изследвания за невротоксичност, провеждани в продължение на 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервни системи при дози, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите, се наблюдава при двугодишно изследване на плъхове. Тези резултати не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично изследване на маймуни при максимални плазмени концентрации 8,5 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани в терапевтични дози при хората. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологични изследвания на плъхове за безопасност при многократно приложение при системна експозиция 2,1 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) у плъхове и маймуни при системни експозиции 2,1 пъти и 8,5 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични агенти, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

В неклинично проучване с интравенозно приложение на позаконазол при много млади кучета (прилаган от 2-8-седмичната им възраст) се наблюдава повишена честота на уголемяване на мозъчните вентрикули при лекувани животни, в сравнение с животните в успоредна контролна група. В последвалия 5-месечен период без лечение не се наблюдава разлика в честотата на уголемяване на мозъчните вентрикули при животните в групата на лечение и контролната група. При кучетата с тази находка не се наблюдават неврологични, поведенчески или нарушения в развитието, и не се наблюдава такъв резултат при перорален прием на позаконазол нито при млади кучета (на възраст от 4 дни до 9 месеца), нито при интравенозно

приложение на позаконазол при млади кучета (на възраст от 10 седмици до 23 седмици).
Клиничната значимост на тази находка не е известна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза ацетат сукцинат
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Силициев диоксид за стоматологична употреба
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

поли(винилов алкохол)
макрогол 3350
титанов диоксид (E171)
талк
железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки се предлагат в ламиниран блистер от поливинилхлорид (PVC)/ полихлоротрифлуороетилен, покрит с алуминиево фолио, през който таблетките се избутват.

Noxafil стомашно-устойчиви таблетки се предлагат в блистери, опаковани в картонени опаковки от 24 (2x12) или 96 (8x12) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 25 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 300 mg позаконазол (posaconazole).

Всеки ml съдържа 18 mg позаконазол (posaconazole).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 462 mg (20 mmol) натрий.

Всеки флакон съдържа 6 680 mg циклодекстрин (като бетадекс сулфобутилелетер натрий (SBECD)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра, безцветна до жълта течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Инвазивна аспергилоза;

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни и педиатрични пациенти от 2-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Инвазивна аспергилоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Фузариоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти, които са рефрактерни на лечение с итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиоидомикоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти.

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрение след минимум 7 дни предхождащо лечение с ефективна противогъбична терапия.

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор е показан и за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните възрастни и педиатрични пациенти от 2-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;

- Пациенти след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT), които са на високодозна имunosупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

За приложение при орофарингеална кандидоза вижте кратката характеристика на Noxafil перорална суспензия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде назначено от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в поддържащото лечение на високорискови пациенти, при които позаконазол е показан за профилактика.

Дозировка

Noxafil се предлага също с възможност за перорално приложение (Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки, 40 mg/ml перорална суспензия и 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия). Преминаване към перорално приложение е препоръчително веднага щом състоянието на пациента го позволява (вж. точка 4.4).

Препоръчителната доза е посочена в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителна доза в зависимост от показанието

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Лечение на инвазивна аспергилоза (само за възрастни)	<p>Натоварваща доза 300 mg Noxafil (300 mg концентрат за инфузионен разтвор или три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (300 mg концентрат за инфузионен разтвор или три таблетки по 100 mg) веднъж дневно.</p> <p>Всяка доза на таблетката може да се приема независимо от приема на храна.</p> <p>Препоръчителната обща продължителност на лечението е 6-12 седмици.</p> <p>Преминаването от интравенозно към перорално приложение е уместно, когато е клинично оправдано.</p>
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГИ)/пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата за 1-ва линия на лечение	<p>Възрастни:</p> <p>Натоварваща доза 300 mg Noxafil два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от тежестта на подлежащото заболяване, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.</p>
	<p>Педиатрични пациенти на възраст 2 години до под 18 години:</p> <p>Натоварваща доза 6 mg/kg (до максимум 300 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 6 mg/kg (до максимум 300 mg) веднъж дневно. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от тежестта на подлежащото заболяване, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.</p>

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	<p>Възрастни: Натоварваща доза 300 mg Noxafil два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението зависи от възстановяването от неутропенията или имуносупресията. При пациенти с AML или с MDS, профилактиката с Noxafil трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm³.</p>
	<p>Педиатрични пациенти на възраст 2 години до под 18 години: Натоварваща доза 6 mg/kg (до максимум 300 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 6 mg/kg (до максимум 300 mg) веднъж дневно. Продължителността на лечението зависи от възстановяването от неутропенията или имуносупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката с Noxafil трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm³.</p>

Noxafil трябва да се прилага посредством централна венозна линия, включително централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър (peripherally inserted central catheter, PICC), като бавна интравенозна инфузия, вливана приблизително 90 минути. Noxafil концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага като болус. Ако няма централен венозен катетър, може да се приложи единична инфузия посредством периферен венозен катетър. Когато се прилага посредством периферен венозен катетър, инфузията трябва да се прилага приблизително 30 минути (вж. точки 4.8 и 6.6).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (креатининов клирънс < 50 ml/min) се очаква акумулиране на интравенозния носител бетадекс сулфобутилтер натрий (SBECD). При тези пациенти трябва да се прилагат пероралните лекарствени форми на Noxafil, освен ако оценка на съотношението полза/риск оправдава прилагането на Noxafil концентрат за инфузионен разтвор. Нивата на серумен креатинин при тези пациенти трябва внимателно да се следят (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Ограничените данни относно въздействието на чернодробно увреждане (включително и клас C по класификацията на Child-Pugh за хронично чернодробно увреждане) върху фармакокинетиката на позаконазол показват повишаване на плазмената концентрация в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, но не предполагат необходимост от корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се особено внимание поради възможността за повишена плазмена експозиция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на позаконазол при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват клинични данни.

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага при деца на възраст под 2 години поради съображения за безопасност от предклиничните данни (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор изисква разтваряне преди приложение (вж. точка 6.6). Noxafil трябва да се прилага посредством централна венозна линия, включително централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър (PICC), като бавна интравенозна (i.v.) инфузия, вливана приблизително 90 минути (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). Noxafil концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага като болус.

Ако няма централен венозен катетър, може да се приложи еднократна инфузия посредством периферен венозен катетър. Когато се прилага посредством периферен венозен катетър, инфузията трябва да се прилага приблизително 30 минути, за да се намали вероятността от реакции на мястото на инфузията (вж. точка 4.8).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като то може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти, водещи до удължаване на QTc интервала и рядка поява на torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение по време на началната фаза и фазата на титриране на дозата на венетоклакс при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Позаконазол трябва да се изписва с повишено внимание на пациенти, свръхчувствителни към други азоли.

Чернодробна токсичност

Чернодробни реакции (напр. повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробни ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с летален изход.

Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, поради ограничения клиничен опит и възможността плазмените нива на позаконазол при тези пациенти да са повишени (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрол на пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен

Поради променливостта на експозицията, пациентите с бъбречно увреждане в тежка степен трябва да бъдат внимателно проследявани за пробивни гъбични инфекции (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрол на чернодробната функция

Чернодробните показатели трябва да се изследват в началото и по време на лечението с позаконазол. Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно мониторираны за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече тестове за чернодробна функция и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми за развитие на чернодробно заболяване.

Удължен QTc интервал

Някои азолы се свързват с удължаване на QTc интервала. Позаконазол не трябва да се приема с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със състояния на проаритмия като:

- Вроден или придобит удължен QTc интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други освен изброените в точка 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост, преди и по време на терапията с позаконазол.

При пациенти, средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) след прилагане на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор са 4 пъти по-високи в сравнение с тези след прилагане на перорална суспензия. Не може да се изключи ефект на удължаване на QTc интервала. В случаите, в които позаконазол се въвежда периферно, е необходимо повишено внимание, тъй като препоръчителното времетраене на инфузията от 30 минути може допълнително да повиши C_{max} .

Лекарствени взаимодействия

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Мидазолам и други бензодиазепини

Поради риск от удължена седация и възможна респираторна депресия до едновременно приложение на позаконазол с бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) трябва да се обмисля само ако е изрично необходимо. Необходимо е да се обсъди корекция на дозата на бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Токсичност на винкристин

Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва с невротоксичност и други сериозни нежелани реакции, включително припадъци, периферна невропатия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и паралитичен илеус. Запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение (вж. точка 4.5).

Токсичност на венетоклак

Съпътстващото приложение на мощни CYP3A инхибитори, включително позаконазол, със субстрата на CYP3A4 венетоклак може да повиши токсичността на венетоклак, включително риска за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS) и неутропения (вж. точки 4.3 и 4.5). За подробни указания се обърнете към КХП на венетоклак.

Антибактериални средства от групата на рифамицин (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и ефавиренц
В комбинация концентрациите на позаконазол могат значително да се занижат, затова едновременният прием с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Плазмена експозиция

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол интравенозен концентрат за инфузионен разтвор обикновено са по-високи от тези при прием на позаконазол перорална суспензия. Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол с времето може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 5.2).

Тромбоемболични събития

Тромбоемболичните събития са идентифицирани като възможен риск при позаконазол концентрат за инфузионен разтвор, но не се наблюдават в клиничните проучвания. В клинични проучвания е наблюдаван тромбоза. Необходимо е всеки признак или симптом за тромбоза да се наблюдава с повишено внимание (вж. точки 4.8 и 5.3).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 462 mg (20 mmol) натрий на флакон, които са еквивалентни на 23 % от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО.

Максималната дневна доза на този продукт е еквивалентна на 46 % от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО.

Noxafil 300 mg концентрат за инфузионен разтвор се счита, че представлява „високо ниво“ на натрий. Това трябва да се вземе под внимание, особено при пациенти на диета с ниско съдържание на сол.

Циклодекстрин

Този лекарствен продукт съдържа 6 680 mg циклодекстрин на флакон.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информацията по-долу е събрана от данни относно позаконазол перорална суспензия или ранната таблетна лекарствена форма. Всички лекарствени взаимодействия с позаконазол перорална суспензия, с изключение на тези, които повлияват абсорбцията на позаконазол (посредством стомашните рН и подвижност), се отнасят също и за позаконазол концентрат за инфузионен разтвор.

Ефекти на други лекарства върху позаконазол

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (ензими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин, някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмените концентрации на позаконазол.

Рифабутин

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на позаконазол съответно до 57 % и 51 %. Едновременният прием на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

Ефавиренц

Ефавиренц (400 mg веднъж дневно) намалява C_{max} и AUC на позаконазол с 45 % и 50 % съответно. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Фозампренавир

Комбинацията на фозампренавир с позаконазол може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на позаконазол. Ако се налага едновременно приложение, се препоръчва внимателно проследяване за пробив на гъбични инфекции. Прилагането на многократни дози фозампренавир (700 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни) намалява C_{max} и AUC на позаконазол перорална суспензия (200 mg еднократно дневно първия ден, 200 mg два пъти дневно на втория ден и след това 400 mg два пъти дневно за 8 дни) съответно с 21% и 23%. Ефектът на позаконазол върху нивата на фозампренавир, когато фозампренавир е даван с ритонавир е неизвестен.

Фенитоин

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC на позаконазол съответно с 41 % и 50 %. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Ефекти на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията към CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага едновременно със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да бъдат внимателно следени и при необходимост дозата да бъде коригирана.

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати)

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

Ергоалкалоиди

Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на ергоалкалоидите (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ергоалкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин)

Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да бъде прекъснато по време на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Винка алкалоиди

Повечето от винка алкалоидите (напр. винкрисдин и винбластин), са субстрати на CYP3A4. Съпътстващото приложение на азолови антимикотици, включително позаконазол, с винкрисдин се свързва със сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Позаконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите, което може да доведе до невротоксичност и други сериозни нежелани реакции. Затова запазете азоловите антимикотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкрисдин, които нямат други възможности за противогъбично лечение.

Рифабутин

След перорално приложение позаконазол повишава C_{\max} и AUC на рифабутин съответно с 31 % и 72 %. Едновременната употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (виж по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на диференциалното броене и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

Сиролимус

Многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) повишава C_{\max} и AUC на сиरोлимус (2 mg еднократна доза) средно съответно с 6,7 и 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави участници. Ефектът на позаконазол върху сиरोлимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Едновременното приложение на позаконазол и сиरोлимус не се препоръчва, и трябва да се избягва винаги, когато е възможно. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на едновременно приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно приложение с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния диапазон, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно трябва да се цели най-ниските концентрации да попадат в горната част на терапевтичния диапазон и внимателно да се проследяват клиничните признаци и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

Циклоспорин

При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол перорална суспензия 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с фатален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорина трябва да се намали (напр. до около $\frac{3}{4}$ от предишната доза). След това нивата на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекратяване на лечението с позаконазол, а дозата на циклоспорин да се коригира при необходимост.

Такролимус

Позаконазол повишава C_{\max} и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) съответно със 121 % и 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са докладвани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата, която приемат до момента). След това нивата на такролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

HIV протеазни инхибитори

Тъй като HIV протеазните инхибитори са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни агенти. След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, C_{\max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 2,6 и съответно 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно)

с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, C_{\max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно 1,5 и 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с повишаване на плазмените нива на билирубина. По време на едновременно приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните агенти, субстрати на CYP3A4.

Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило C_{\max} и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил C_{\max} и AUC на интравенозния мидазолам съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил C_{\max} и AUC на пероралния мидазолам (еднократна доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния полуживот на терминална фаза на мидазолам, от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение.

Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага едновременно с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)

Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти се препоръчва по време на едновременното приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

Дигоксин

Приемът на други азоли се свързва с повишаване нивото на дигоксин. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксин и нивото на дигоксин трябва да се проследи при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

Сулфонилуреи

Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид едновременно с позаконазол. Проследяването на глюкозните концентрации се препоръчва при пациенти с диабет.

Транс ретиноева киселина (All-trans retinoic acid, ATRA) или третиноин

Тъй като ATRA се метаболизира от чернодробните CYP450 ензими, главно от CYP3A4, съпътстващо приложение с позаконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, може да доведе до повишена експозиция на третиноин, водеща до повишена токсичност (особено хиперкалциемия). Нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани и при необходимост да се обсъди подходяща корекция на дозата на третиноин по време на лечението с позаконазол и през следващите дни след лечението.

Венетоклакс

В сравнение с венетоклакс 400 mg приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, мощен CYP3A инхибитор, с венетоклакс 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти, повишава C_{\max} на венетоклакс съответно до 1,6-пъти и 1,9-пъти, а AUC до 1,9-пъти и 2,4-пъти (вж. точки 4.3 и 4.4). Обърнете се към КХП на венетоклакс.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Позаконазол се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

Фертилитет

Позаконазол не е повлиял фертилитета при мъжки плъхове в дози до 180 mg/kg (2,8 пъти дозата при схема 300 mg интравенозно приложение при хора) или при женски плъхове при дози до 45 mg/kg (3,4 пъти дозата при схема 300 mg интравенозно приложение при пациенти). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание при употребата на позаконазол, тъй като са докладвани някои нежелани реакции (напр. замаяване, сънливост и т.н.), които биха могли да повлияят шофирането/работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени основно от проучвания с пероралната суспензия. Безопасността на позаконазол перорална суспензия е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични проучвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

Позаконазол концентрат за инфузионен разтвор

Безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор е оценена при 72 здрави доброволци и 268 пациенти, включени в клинично изпитване за противогъбична профилактика. Безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол таблетки е оценена при 288 пациенти, включени в клинично изпитване за инвазивна аспергилоза, от които 161 пациенти получават концентрат за инфузионен разтвор и 127 пациенти получават таблетна форма.

Позаконазол концентрат за инфузионен разтвор е проучван само при пациенти с AML и MDS, и при такива след HSCT, със или в риск от GVHD. Максималната продължителност на експозицията на концентрата за инфузионен разтвор е по-кратка от тази на пероралната суспензия. Плазмената експозиция в резултат на инфузионния разтвор е по-висока от наблюдаваната при пероралната суспензия.

Първоначално в проучвания при здрави доброволци приложението на единична доза позаконазол, въвеждан 30 минути посредством периферен венозен катетър, се свързва с 12 % честота на реакциите на мястото на инфузията (4 % честота на тромбофлебит). Многократни дози позаконазол, приложен посредством периферен венозен катетър, се свързват с тромбофлебит (60 % честота). Поради това, в последващи проучвания позаконазол е прилаган посредством централен венозен катетър. Ако централен венозен катетър не е наличен, на пациентите може да се направи еднократна инфузия за 30 минути посредством периферен венозен катетър. Периферна инфузия с продължителност над 30 минути увеличава честота на реакциите на мястото на инфузията и на тромбофлебит.

Безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор е оценена при 268 пациенти в клинични проучвания. Пациентите са включени в несравнително проучване за фармакокинетика и безопасност на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор, прилаган като противогъбична профилактика (Проучване 5 520). На единадесет пациенти е приложена единична доза 200 mg позаконазол концентрат за инфузионен разтвор, 21 пациенти са получавали дневна доза 200 mg в продължение средно на 14 дни, а 237 пациенти са получавали 300 mg дневна доза в продължение средно на 9 дни. Няма данни за безопасност при приложение > 28 дни. Данните за безопасност в старческа възраст са ограничени.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция (> 25 %), възникнала по време на фазата на интравенозно прилагане на позаконазол 300 mg веднъж дневно, е диария (32 %).

Най-честата нежелана лекарствена реакция (> 1%), довела до преустановяване на приложението на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор 300 mg веднъж дневно, е AML (1 %).

Безопасността на позаконазол таблетки и концентрат за инфузионен разтвор е изследвана също в контролирано проучване за лечение на инвазивна аспергилоза. Максималната продължителност на лечението на инвазивна аспергилоза е сходна с тази проучвана при пероралната суспензия за спасяващо лечение и е по-дълга от тази с таблетките или концентрата за инфузионен разтвор при профилактика.

Безопасност на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и концентрат за инфузионен разтвор

Безопасността на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и концентрат за инфузионен разтвор за профилактична употреба е оценена при 115 педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Имунокомпрометирани педиатрични пациенти с установена или с очаквана неутропения са били изложени на позаконазол в доза 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg или 6 mg/kg.

Съобщените нежелани реакции обикновено съответстват на тези, очаквани при педиатричната онкологична популация, подложена на лечение на злокачествени заболявания или на профила на безопасност на позаконазол при възрастни.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (>2 %) по време на лечение са повишаване на аланин аминотрансферазата (2,6 %), повишаване на аспартат аминотрансферазата (3,5 %) и обрив (2,6 %).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции по системи и честота, съобщени при клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести: Нечести:	неутропения тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт на далака
Редки:	хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
Нарушения на имунната система	
Нечести:	алергични реакции
Редки:	реакции на свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта, псевдоалдостеронизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	електролитен дисбаланс, анорексия, намален апетит, хипокалиемия, хипомагнезиемия
Нечести:	хипергликемия, хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести:	абнормни сънища, състояние на обърканост, разстройство на съня
Редки:	психотични разстройства, депресия
Нарушения на нервната система	
Чести:	парестезии, замайване, сомнолентност, главоболие, дисгеузия
Нечести:	гърчове, невропатия, хипоестезия, тремор, афазия, инсомния
Редки:	мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести:	замъглено зрение, фотофобия, намалена острота на зрението
Редки:	диплопия, скотоми
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки:	нарушения на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести:	синдром на удължен QT интервал [§] , промени в електрокардиограма [§] , палпитации, брадикардия, суправентрикуларни екстрасистоли, тахикардия,
Редки:	torsades de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда

Съдови нарушения Чести: Нечести: Редки:	хипертония хипотония, тромбофлебит, васкулит белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Нечести: Редки:	кашлица, епистаксис, хълцане, назална конгестия, плеврална болка, тахипнея белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Нечести: Редки:	гадене повръщане, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция, запек, аноректален дискомфорт панкреатит, подуване на корема, ентерит, дискомфорт в епигастриума, оригване, гастрозофагеална рефлуксна болест, оток на устата гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
Хепатобилиарни нарушения Чести: Нечести: Редки:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена ГГТ) хепатоцелуларно увреждане, хепатит, иктер, хепатомегалия, холестаза, чернодробна токсичност, абнормна чернодробна функция чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести: Нечести: Редки:	обрив, сърбеж улцерации в устата, алопеция, дерматит, еритема, петехии синдром на Stevens-Johnson, везикуларен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Нечести:	болка в гърба, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в крайник
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести: Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести: Редки:	нарушения на менструацията болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести:	пирексия (фебрилитет), астения, умора

Нечести:	оток, болка, втрисане, неразположение, дискомфорт в гърдите, лекарствена непоносимост, усещане за паника, болка на мястото на инфузия, флебит на мястото на инфузия, тромбоза на мястото на инфузията, възпаление на лигавица
Редки:	оток на езика, оток по лицето
Изследвания	
Нечести:	промени в серумните нива на лекарства, понижени нива на фосфор в кръвта, абнормни резултати от рентгенография на гърдите

* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно-устойчиви таблетки, концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

§ Вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хепатобилиарни нарушения

По време на постмаркетинговия период на проследяване се съобщава за чернодробно увреждане в тежка степен с фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва опит с предозиране с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор.

По време на клинични проучвания пациентите, приемали позаконазол перорална суспензия до 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който приемал 1 200 mg позаконазол перорална суспензия два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специално лечение в случай на предозиране с позаконазол. Може да се обсъди поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, триазолови производни, АТС код: J02A C04.

Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез.

Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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, *Fusarium spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Rhizopus spp.* Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Налични са следните *in vitro* данни, но тяхната клинична значимост е неизвестна. В проучване за проследяване на > 3 000 клинични изолати на плесен от 2010-2018, 90 % от които не са от рода на *Aspergillus* гъби, проявяват следната *in vitro* минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC): *Mucorales spp* (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Резистентност

Установени са отделни клинични случаи на понижена чувствителност към позаконазол. Принципиният механизъм на резистентност е придобиването на промени в таргетния протеин, CYP51.

Епидемиологични гранични (ECOFF) стойности за *Aspergillus spp.*

ECOFF стойностите на позаконазол, които отличават дивия тип популация от изолати с придобита резистентност, са определени по методологията на EUCAST.

EUCAST ECOFF стойности:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *Aspergillus spp.* ECOFF стойностите не се приравняват към клиничните гранични стойности.

Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на позаконазол [чувствителни (S); резистентни (R)]:

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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за други видове *Candida*.

Комбинация с други антимикотични агенти

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите противогъбични агенти; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

Клиничен опит

Резюме на свързващо проучване с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор

Проучването 5 520 е несравнително, многоцентрово проучване за оценка на фармакокинетичните свойства, безопасността и поносимостта на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор.

Проучването 5 520 включва общо 279 участници, включително 268, получили най-малко една доза позаконазол концентрат за инфузионен разтвор. В кохорта 0 е направена оценка на поносимостта на единична доза позаконазол концентрат за инфузионен разтвор, приложен

посредством централна линия. Популацията в кохорта 1 и 2 включва участници с AML или MDS, които наскоро са преминали химиотерапия и са развили или се очаквало да развият значима неутропения. Два различни дозови подхода са оценени в кохорти 1 и 2: 200 mg два пъти дневно в Ден 1, след което по 200 mg веднъж дневно (кохорта 1) и 300 mg два пъти дневно в Ден 1, след което по 300 mg веднъж дневно (кохорта 2).

Популацията в кохорта 3 включва: 1) пациенти с AML или MDS, които наскоро са преминали химиотерапия и са развили или се очаквало да развият значима неутропения, или 2) пациенти, които са преминали HSCT и са получавали имunosупресивна терапия за предотвратяване или лечение на GVHD. Тези пациенти са проучвани преди това в основното контролирано проучване с позаконазол перорална суспензия. На база на резултатите за фармакокинетика и безопасност в кохорти 1 и 2, всички участници в кохорта 3 са получавали 300 mg два пъти дневно в Ден 1, след което по 300 mg веднъж дневно.

Общата популация участници е на средна възраст 51 години (диапазон = 18-82 години), 95 % са бели, по-голямата част не са латиноамериканци (92 %), а 55 % са мъже. В проучването са лекувани 155 участници (65 %) с AML или MDS и 82 участници (35 %) с HSCT, като основни заболявания към момента на включване в проучването.

Направени са серийни фармакокинетични изследвания в Ден 1 и в стационарно състояние в ден 14 на всички участници в кохорти 1 и 2, и в ден 10 на подгрупа участници в кохорта 3. Този серийен фармакокинетичен анализ показва, че при 94 % от участниците, лекувани с 300 mg веднъж дневно, е постигнато стационарно състояние C_{av} между 500-2 500 ng/ml [C_{av} е средната плазмена концентрация позаконазол в стационарно състояние, изчислена като AUC/интервал на приложение (24 часа)]. Тази експозиция е избрана на базата на съображенията за фармакокинетика/фармакодинамика при позаконазол перорална суспензия. Участници, които приемат 300 mg веднъж дневно, постигат средни стойности на C_{av} в стационарно състояние 1 500 ng/ml.

Резюме на проучване за инвазивна аспергилоза с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетка

Безопасността и ефикасността на позаконазол за лечение на пациенти с инвазивна аспергилоза е оценена в двойносляпо контролирано проучване (проучване 69) при 575 пациенти с доказани, вероятни или възможни инвазивни гъбични инфекции според EORTC/MSG критерии.

Пациентите са лекувани с позаконазол (n=288) концентрат за инфузионен разтвор или таблетка, прилагани в доза от 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1). Пациентите в контролната група са лекувани с вориконазол (n=287), прилаган i.v. в доза от 6 mg/kg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 4 mg/kg два пъти дневно вориконазол (интравенозно) или перорално в доза от 300 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 200 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е 67 дни (с позаконазол) и 64 дни (с вориконазол).

При intent-to-treat (ITT) популацията (всички участници, които получават поне една доза от проучваното лекарство), 288 пациенти получават позаконазол и 287 пациенти получават вориконазол. Популацията с пълния набор от анализи (full analysis set (FAS)) е подгрупа от всички участници в ITT популацията, които са класифицирани според независима оценка като имащи доказана или вероятна инвазивна аспергилоза: 163 участници на позаконазол и 171 участници на вориконазол. Смъртността по всякакви причини и общият клиничен отговор при тези две популации са представени съответно в Таблица 3 и 4.

Таблица 3. Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: смъртност по всякакви причини в Ден 42 и Ден 84, при ITT и FAS популации

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Смъртност при ITT в Ден 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Смъртност при ITT	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
в Ден 84					
Смъртност при FAS в Ден 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Смъртност при FAS в Ден 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

* Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

Таблица 4. Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: общ клиничен отговор на Седмица 6 и Седмица 12 при FAS популация

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	Успех (%)	N	Успех (%)	
Общ клиничен отговор на Седмица 6 при FAS	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Общ клиничен отговор на Седмица 12 при FAS	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

*Успешен Общ Клиничен Отговор е определен като оцеляване с частичен или пълен отговор
Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

Резюме на свързващото проучване със стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и концентрат за инфузионен разтвор

Фармакокинетиката и безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и на стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия са оценени при 115 педиатрични участници на възраст от 2 до под 18 години в нерандомизирано, многоцентрово, отворено, с последователно нарастване на дозата проучване (проучване 097). Имунокомпрометирани педиатрични участници с установена или с очаквана неутропения са изложени на позаконазол в доза 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg или 6,0 mg/kg дневно (два пъти дневно в Ден 1). Първоначално всички 115 участници получават позаконазол концентрат за инфузионен разтвор в продължение на поне 7 дни, като 63 участници преминават към прием на стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Средната обща продължителност на лечение (позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия) за всички лекувани участници е 20,6 дни (вж. точка 5.2).

Резюме на проучванията с позаконазол перорална суспензия

Инвазивна аспергилоза

В несравнително проучване на спасяваща терапия позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в отделни дози е оценен за лечението на инвазивна аспергилоза при пациенти със заболяване, рафрактерно на амфотерицин Б (включително липозомални форми) или итраконазол, или при пациенти с непоносимост към тези лекарствени продукти. Клиничните резултати са сравнени с тези от външна контролна група, получени от ретроспективен обзор на медицински данни. Външната контролна група включва 86 пациенти, лекувани с наличната терапия (както по-горе), в повечето случаи по същото време и на същото място като пациентите, лекувани с позаконазол. Повечето от случаите с аспергилоза се считат за рефрактерни на предишна терапия както в групата с позаконазол (88 %), така и във външната контролна група (79 %).

Както е показано в Таблица 5, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Проучването обаче не е проспективно, рандомизирано и контролирано,

така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Таблица 5. Обща ефикасност на позаконазол перорална суспензия в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол перорална суспензия	Външна контролна група
Цялостен отговор	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Успех по видове		
Всички микологично потвърдени <i>Aspergillus</i> spp. ³	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. Fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. Flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. Terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. Niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 124 дни и не повече от 212 дни. Между 18 пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

Хромобластомикоза/мицетома

9 от 11 пациенти са успешно лекувани с позаконазол перорална суспензия 800 mg/дневно в разделени дози за средно 268 дни и не повече от 377 дни. Пет от тези пациенти са с хромобластомикоза причинена от *Fonsecaea pedrosoi*, четирима са с мицетома, дължаща се главно на *Madurella* sp.

Кокцидиоидомикоза

11 от 16 пациенти са успешно лекувани (в края на лечението пълно или частично овладяване на признаците и симптомите, показвани в началото) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за средно 296 дни и не повече от 460 дни.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ИГИ) (Проучвания 316 и 1 899)

При пациенти с висок риск за развитие на инвазивни гъбични инфекции са проведени две рандомизирани, контролирани проучвания за профилактика на развитието на такива инфекции.

Проучване 316 е рандомизирано, двойносляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол капсули (400 mg еднократно дневно) при реципиенти след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки с реакция на отхвърляне на присадката (GVHD). Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция на 16-а седмица след рандомизация, диагностицирана от независими „заслепени“ външни експерти. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция по време на периода на лечение (от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт + 7 дни). Голямата част (377/600, [63 %]) от пациентите са били с остра GVHD 2 или 3 степен или хронична тежка GVHD (195/600, [32,5 %]) към началото на проучването. Средната продължителност на лечението е била 80 дни за позаконазол и 77 дни за флуконазол.

Проучване 1 899 е рандомизирано, заслепено за оценителя, проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол суспензия (400 mg еднократно дневно) или итраконазол перорален разтвор (200 mg два пъти дневно) при пациенти с неутропения на цитостатична терапия за лечение на остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром. Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция, диагностицирана от независими „заслепени“

³ Включва други по-неизвестни или непознати видове.

външни експерти по време на периода на лечение. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция 100 дни след рандомизацията. Най-честото прилежащо състояние е новодиагностицирана остра миелогенна левкемия (435/602, [72 %]). Средната продължителност на лечението е била 29 дни за позаконазол и 25 дни за флуконазол/итраконазол.

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте таблици 6 и 7. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са били по-редки, отколкото в контролните групи.

Таблица 6. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а	P-стойност
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна ИГИ			
Период на лечение^б			
1 899 ^г	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^д	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Фиксиран период от време^в			
1 899 ^г	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^г	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

Таблица 7. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола ^а
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна аспергилоза		
Период на лечение^б		
1 899 ^г	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^д	3/291 (1)	17/288 (6)
Фиксиран период от време^в		
1 899 ^г	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^г	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1 899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

В проучване 1 899 е установено значително понижение на смъртността по всякакви причини в полза на позаконазол [POS 49/304 (16 %) срещу FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p=0,048$]. Въз основа на анализа по Kaplan-Meier, вероятността за преживяване до стотния ден след рандомизирането

е значително по-висока при пациентите, получавали позаконазол; тази повишена преживяемост се наблюдава както при анализ на всички причини за смърт ($P=0,0354$), така и при анализ на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи ($P=0,0209$).

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25 %; FLU, 28 %); обаче процентът на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значително по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299; $P=0,0413$).

Педиатрична популация

Има ограничен опит с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор в педиатричната популация.

В проучване за лечение на инвазивна аспергилоза трима пациенти на възраст 14-17 години са лекувани с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетка 300 mg/дневно (два пъти дневно в Ден 1, последвана от веднъж дневно след това).

Безопасността и ефикасността на позаконазол (Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия; Noxafil концентрат за инфузионен разтвор) са установени при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Употребата на позаконазол при тези възрастови групи е подкрепена с доказателства от задоволителни и добре контролирани проучвания с позаконазол при възрастни и от фармакокинетичните данни и данните за безопасност от педиатрични изпитвания (вж. точка 5.2). В педиатричните проучвания не са установени нови сигнали относно безопасността, свързани с употребата на позаконазол при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8).

Безопасността и ефикасността на Noxafil при педиатрични пациенти под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Оценка на електрокардиограма

Многократни, извършвани на определени интервали от време, ЕКГ, събирани в продължение на 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно с високомаслена храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Наблюдавана е връзка между тоталната експозиция на лекарствения продукт, разделена на MIC (AUC/MIC) и клиничния отговор. Критичното съотношение при индивиди с аспергилоза е ~200. Особено важно е да се направи опит да се гарантира достигането на максималните плазмени нива при пациентите, инфектирани с аспергилоза (за повече информация относно препоръчителните дозови режими вижте точки 4.2 и 5.2).

Разпределение

След прилагане на 300 mg позаконазол концентрат за инфузионен разтвор за 90 минути, средният пик на плазмената концентрация в края на инфузията е 3 280 ng/ml (74 % CV). Позаконазол проявява дозово пропорционални фармакокинетични свойства след еднократно или многократно прилагане на терапевтичния дозов диапазон (200-300 mg). Позаконазол има обем на разпределение 261 l, показващ извънсъдовото разпределение.

Позаконазол се свързва с протеини във висока степен (> 98 %), предимно със серумен албумин.

Биотрансформация

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити. От циркулиращите метаболити, болшинството са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиирани) метаболити. Екскретираните метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17 % от приложената радиоизотопно маркирана доза.

Елиминиране

След прилагане на 300 mg позаконазол концентрат за инфузионен разтвор, позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ($t_{1/2}$) от 27 часа и със среден клирънс 7,3 l/ч. След приложение на ^{14}C - позаконазол перорална суспензия, радиоактивността се открива главно във фецеса (77 % от радиоизотопно маркираната доза), като главен компонент е основното съединение (66 % от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е по-малкият път на елиминиране с 14 % от радиоизотопно маркирана доза, екскретирана в урината (< 0,2 % от радиоизотопно маркираната доза е основно съединение). Стационарно състояние на плазмените концентрации е постигнато в Ден 6 при прием на доза 300 mg (еднократно дневно след натоварваща доза два пъти дневно в Ден 1).

След прилагане на единична доза позаконазол концентрат за инфузионен разтвор в дозовия диапазон 50-200 mg плазмените концентрации на позаконазол се повишават в по-голяма степен от пропорционална на дозата зависимост; за сравнение, в дозовия диапазон 200-300 mg се наблюдава доза-зависимо повишаване на плазмените концентрации.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, оценяващ фармакокинетиката на позаконазол, концентрациите на позаконазол в стационарно състояние са прогнозирани при пациенти, на които е прилаган позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно, след доза два пъти дневно в Ден 1 за лечение на инвазивна аспергилоза и профилактика на инвазивни гъбични инфекции.

Таблица 8. Популационно прогнозирана медиана (10^{ия} перцентил, 90^{ия} перцентил) на плазмени концентрации на позаконазол в стационарно състояние при пациенти след приложение на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1)

Схема	Популация	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Таблетка-(на гладно)	Профилактика	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Концентрат за инфузионен разтвор	Профилактика	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Популационният фармакокинетичен анализ на позаконазол при пациенти допуска, че расата, полът, бъбречното увреждане и заболяване (профилактика или лечение) не оказват клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на позаконазол.

Деца (< 18 години)

Има ограничен (n=3) опит с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор в педиатричната популация в проучването за лечение на инвазивна аспергилоза (вж. точки 4.2 и 5.3).

Средните фармакокинетични параметри след многократно приложение на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия при педиатрични пациенти с неутропения на възраст 2 до под 18 години

са показани в Таблица 9. Пациентите са включени в 2 възрастови групи и получават позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия в дози от 6 mg/kg (максимум 300 mg) веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1) (вж. точка 5.1).

Таблица 9. Резюме на средно геометрични стойности на фармакокинетични параметри в стационарно състояние (% Геометрична CV) След многократно прилагане на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия 6 mg/kg при педиатрични пациенти с неутропения или очаквана неутропения

Възрастова група	Вид доза	N	AUC _{0-24 hr} (ng·hr/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} [†] (hr)	Cl/F [‡] (l/hr)
2 до <7 години	i.v.	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 до 17 години	i.v.	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)

i.v.= позаконазол концентрат за инфузионен разтвор; PFS= позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия; AUC₀₋₂₄ = площ под кривата плазмена концентрация-време от време нула до 24 hr; C_{max} = наблюдавана максимална концентрация; C_{min} = наблюдавана минимална плазмена концентрация; T_{max} = време на наблюдавана максимална концентрация; Cl/F = привиден общ телесен клирънс
* C_{av} = концентрации, осреднени във времето (т.е. AUC_{0-24 hr}/24hr)
[†] Медиана (минимум-максимум)
[‡] Клирънс (Cl за i.v. и Cl/F за PFS)

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, оценяващ фармакокинетиката на позаконазол и прогнозиращ експозицията при педиатрични пациенти, прицелната стойност за експозиция на позаконазол в стационарно състояние при средна концентрация (C_{av}) приблизително 1 200 ng/ml и C_{av} ≥ 500 ng/ml се достига при приблизително 90 % от пациентите с препоръчителната доза позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Чрез симулации, използващи популационния фармакокинетичен модел, се прогнозира C_{av} ≥ 500 ng/ml при 90 % от педиатричните пациенти с тегло най-малко 40 kg след приложение на позаконазол стомашно-устойчиви таблетки в доза за възрастни (300 mg два пъти дневно в Ден 1 и 300 mg веднъж дневно от Ден 2 нататък).

Популационният фармакокинетичен анализ на позаконазол при педиатрични пациенти допуска, че възрастта, полът, бъбречното увреждане и етническият произход не оказват клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на позаконазол.

Пол

Фармакокинетиката на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор е сходна при мъже и жени.

Старческа възраст

Не са наблюдавани разлики в профила на безопасност между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с възрастта. C_{av} на позаконазол обикновено показва съпоставимост при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е сходна; обаче, C_{av} се повишава с 11 % при много възрастните (≥ 80 години). Ето защо се препоръчва много възрастните пациенти (≥ 80 години) да бъдат внимателно проследявани за нежелани събития.

Фармакокинетиката на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор е съпоставима при млади и при лица в старческа възраст (≥ 65 години).

Фармакокинетичните разлики, основани на възрастта не се считат за клинично значими. Следователно не е необходима корекция на дозата.

Раса

Няма достатъчно данни при различни раси по отношение на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор.

Има леко понижаване (16 %) на AUC и C_{max} на позаконазол перорална суспензия при чернокожи участници в сравнение с участници от бялата раса. Все пак, профилът на безопасност на позаконазол при чернокожи участници и при участници от бялата раса е сходен.

Тегло

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с теглото. При пациенти > 120 kg, C_{av} се понижава с 25 % и при пациенти < 50 kg, C_{av} се повишава с 19 %.

Ето защо се препоръчва пациентите с тегло над 120 kg да бъдат стриктно наблюдавани за пробивни гъбични инфекции.

Бъбречно увреждане

След прилагане на еднократна доза позаконазол перорална суспензия не се наблюдава въздействие при леко и умерено бъбречно увреждане ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетиката на позаконазол; затова не е необходимо коригиране на дозата. При участници с бъбречно увреждане в тежка степен ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), AUC кривата на позаконазол е силно променлива [> 96 % CV (коефициент на вариация)] в сравнение с други бъбречни групи [< 40 % CV]. Все пак, тъй като позаконазол не се елиминира значително през бъбреците, не се очаква ефект на бъбречното увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата. Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Поради различията в експозицията се препоръчва пациентите с бъбречно увреждане в тежка степен да бъдат стриктно наблюдавани за пробивни гъбични инфекции (вж. точка 4.2).

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол концентрат за инфузионен разтвор; въпреки това специално проучване с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор не е провеждано.

Чернодробно увреждане

След еднократен перорален прием на 400 mg позаконазол перорална суспензия при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (по шест в група), средната AUC е 1,3 до 1,6 пъти по-голяма в сравнение с тази при участници с нормална чернодробна функция. Концентрациите на свободното вещество не са определени и не може да се изключи по-голямо повишаване на експозицията на свободен позаконазол в сравнение с наблюдаваното увеличение с 60 % в общата AUC. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) се удължава в съответните групи от приблизително 27 часа до ~ 43 часа. При пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но е препоръчително да се подхожда с повишено внимание поради вероятността за повишаване на плазмената експозиция.

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол концентрат за инфузионен разтвор; но все пак с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор не е провеждано специално проучване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азолови противогъбични агенти, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адрено-потискащи ефекти се наблюдават при изследванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, еднакви или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози ≥ 3 месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такъв резултат не е наблюдаван при маймуни, третирани в продължение на една година. В изследвания за невротоксичност, провеждани в продължение на 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервни системи при дози, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите се наблюдава при двугодишно изследване на плъхове. Тези резултати не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично изследване на маймуни при максимални плазмени концентрации 8,9 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани в терапевтични дози при хора при приложение на 300 mg интравенозна инфузия. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологични изследвания на плъхове за безопасност при многократно приложение при системна експозиция 2,2 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) у плъхове и маймуни при системни експозиции 2,2 пъти и 8,9 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

В едномесечното проучване с многократно приложение при маймуни се наблюдава несвързана с приложението честота на образуване на тромб/ембол в белия дроб. Клиничната значимост на тази находка не е установена.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие, са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични агенти, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

В неклинично проучване с интравенозно приложение на позаконазол при много млади кучета (прилаган от 2-8-седмичната им възраст) се наблюдава повишена честота на уголемяване на мозъчните вентрикули при лекувани животни, в сравнение с животните в успоредна контролна група. В последвалия 5-месечен период без лечение не се наблюдава разлика в честотата на уголемяване на мозъчните вентрикули при животните в групата на лечение и контролната група. При кучетата с тази находка не се наблюдават неврологични, поведенчески или нарушения в развитието, и не се наблюдава такъв резултат при перорален прием на позаконазол нито при млади кучета (на възраст от 4 дни до 9 месеца), нито при интравенозно

приложение на позаконазол при млади кучета (на възраст от 10 седмици до 23 седмици). Клиничната значимост на тази находка не е известна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

бетадекс сулфобутилестер натрий (SBECD)
динатриев едетат
хлороводородна киселина /за коригиране на рН/
натриев хидроксид /за коригиране на рН/
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Noxafil не трябва да се разтваря с:

Рингер Лактат разтвор
5 % глюкоза с Рингер Лактат разтвор
4,2 % натриев бикарбонат

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи незабавно след разтваряне. Ако не се приложи незабавно, разтворът може да се съхранява до 24 часа в хладилник при 2°C-8°C. Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип I), затворен с бромобутилова гумена запушалка и алуминиево капаче, съдържащ 16,7 ml разтвор.
Вид опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инструкции за употреба на Noxafil концентрат за инфузионен разтвор

- Оставете охладения флакон Noxafil да достигне стайна температура.
- Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете 16,7 ml позаконазол в интравенозен сак (или бутилка), съдържащ смес от съвместими разтворители (вижте по-долу списъка с разтворители), използвайки обем в диапазона от 150 ml до 283 ml в зависимост от крайната концентрация, която е необходимо да бъде достигната (не по-ниска от 1 mg/ml и не по-висока от 2 mg/ml).
- Приложете посредством централна венозна линия, включително централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър (PICC), като бавна интравенозна инфузия, за

приблизително 90 минути. Noxafil концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага като болус.

- Ако нямате на разположение централен венозен катетър, може да приложите еднократна инфузия чрез периферен венозен катетър с обем за достигане на разреждане приблизително 2 mg/ml. Когато се използва периферен венозен катетър, инфузията трябва да се приложи за приблизително 30 минути.

Бележка: в клинични проучвания, многократни периферни инфузии, направени в една и съща вена, са причинили реакции на мястото на инфузията (вж. точка 4.8).

- Noxafil е за еднократна употреба.

Следните лекарствени продукти могат да бъдат приложени едновременно със същата интравенозна линия (или канюла), с която се въвежда Noxafil концентрат за инфузионен разтвор:

Амикацинов сулфат
Каспофунгин
Ципрофлоксацин
Даптомицин
Добутаминов хидрохлорид
Фамотидин
Филграс тим
Гентамицинов сулфат
Хидроморфонов хидрохлорид
Левифлоксацин
Лоразепам
Меропенем
Микафунгин
Морфинов сулфат
Норепинефрин битартрат
Калиев хлорид
Ванкомицинов хидрохлорид

Продукти, неизброени в таблицата по-горе, не трябва да се смесват с Noxafil в една и съща интравенозна линия (или канюла).

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор трябва да се провери визуално за частици, преди да бъде приложен. Разтворът Noxafil може да бъде безцветен до бледожълт на цвят. Разликите в цвета в този диапазон не повлияват качеството на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, изброени по-долу:

- 5 % глюкоза във вода
- 0,9 % натриев хлорид
- 0,45% натриев хлорид
- 5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид
- 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид
- 5% глюкоза и 20 mEq KCl

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/004 1 флакон

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 25 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 300 mg позаконазол (posaconazole). След реконституиране, стомашно-устойчивата перорална суспензия е с концентрация приблизително 30 mg на ml.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,28 mg/ml метилпарахидроксибензоат (E218) и 0,04 mg/ml пропилпарахидроксибензоат.

Този лекарствен продукт съдържа 47 mg сорбитол (E420) на ml.

Този лекарствен продукт съдържа 7 mg пропиленгликол (E1520) на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

Почти бял до жълт прах.

Разтворителят представлява мътна, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия е показан за лечение на следните гъбични инфекции при педиатрични пациенти от 2-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.1):

- Инвазивна аспергилоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Фузариоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти, които са рефрактерни на лечение с итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиоидомикоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти.

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрене след минимум 7 дни предхождащо лечение с ефективна противогъбична терапия.

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия е показан за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните групи педиатрични пациенти от 2-годишна възраст:

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;
- Пациенти след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), които са на високодозна имуносупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на

присадката срещу приемника и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

При първично лечение на инвазивна аспергилоза моля вижте кратката характеристика на продукта Noxafil концентрат за инфузионен разтвор и тази на стомашно-устойчивите таблетки.

За приложение при орофарингеална кандидоза вижте кратката характеристика на Noxafil перорална суспензия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Невзаимозаменяемост между Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и Noxafil перорална суспензия

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия е показан само при педиатричната популация (на възраст < 18 години). За възрастни пациенти на възраст \geq 18 години е налична друга лекарствена форма (Noxafil перорална суспензия).

Стомашно-устойчивият прах и разтворител за перорална суспензия не е взаимозаменяем с пероралната суспензия поради разлики в дозировката на лекарствените форми. Поради това следвайте специфичните препоръки за дозиране за всяка от лекарствените форми.

Лечението трябва да бъде назначено от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в поддържащото лечение на високорискови пациенти, при които позаконазол е показан за профилактика.

Дозировка

Noxafil се предлага също под формата на 40 mg/ml перорална суспензия; 100 mg стомашно-устойчива таблетка и 300 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Дозировката за педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години е показана в Таблица 1.

Максималният дозов обем, който може да се приложи с дозираща спринцовка от 10 ml, е 8 ml с използване на едно включено в опаковката саше Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия, което съответства на максимална доза 240 mg (т.е. препоръчителната доза за пациенти с тегло 40 kg). За педиатрични пациенти с тегло > 40 kg, се препоръчва употреба на таблетки позаконазол, ако пациентът може да гълта цели таблетки. За допълнителна информация относно прилагането вижте КХП на таблетките.

Таблица 1. Препоръчителна доза при педиатрични пациенти (на възраст от 2 до 18 години) с тегло от 10 до 40 kg

Тегло (kg)	Доза (обем)
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)

В Ден 1 препоръчителната доза се прилага два пъти.

След Ден 1 препоръчителната доза се прилага веднъж дневно.

Продължителност на лечението

При пациенти с рефрактерна инвазивна гъбична инфекция (ИГИ) или при пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата за 1^{ва} линия на лечение, продължителността на лечение трябва

да се определя от тежестта на подлежащото заболяване, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.

При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката на инвазивната гъбична инфекция с Noxafil трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm³. Продължителността на лечението зависи от възстановяването от неутропенията или имunosупресията.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Ограничените данни относно въздействието на чернодробно увреждане (включително и клас С по класификацията на Child-Pugh за хронично чернодробно увреждане) върху фармакокинетиката на позаконазол показват повишаване на плазмената концентрация в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, но не предполагат необходимост от корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се особено внимание поради възможността за повишена плазмена концентрация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на позаконазол при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват клинични данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Дозата трябва да се приложи перорално, в рамките на 30 минути след смесване.

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия трябва да се прилага с осигурените спринцовки с назъбен връх.

За подробности относно приготвянето и приложението на стомашно-устойчивия прах и разтворител за перорална суспензия вижте точка 6.6 и указанията за употреба.

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като то може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти, водещи до удължаване на QTc интервала и рядка поява на torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение по време на началната фаза и фазата на титриране на дозата на венетоклакс при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Позаконазол трябва да се изписва с повишено внимание на пациенти, свръхчувствителни към други азоли.

Чернодробна токсичност

Чернодробни реакции (напр. леко до умерено повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробни ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с летален изход.

Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, поради ограничения клиничен опит и възможността плазмените нива на позаконазол при тези пациенти да са повишени (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрол на чернодробната функция

Чернодробните показатели трябва да се изследват в началото и по време на лечението с позаконазол. Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно мониторираны за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече тестове за чернодробна функция и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми за развитие на чернодробно заболяване.

Удължен QTc интервал

Някои азоли се свързват с удължаване на QTc интервала. Позаконазол не трябва да се приема с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със състояния на проаритмия като:

- Вроден или придобит удължен QTc интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други освен изброените в точка 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост, преди и по време на терапията с позаконазол.

Лекарствени взаимодействия

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Мидазолам и други бензодиазепини

Поради риск от удължена седация и възможна респираторна депресия, едновременното приложение на позаконазол с бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) трябва да се обмисля само ако е изрично необходимо. Необходимо е да се обсъди корекция на дозата на бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Токсичност на винкристин

Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва с невротоксичност и други сериозни нежелани реакции, включително припадъци, периферна невропатия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и паралитичен илеус. Запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение (вж. точка 4.5).

Токсичност на венетоклак

Съпътстващото приложение на мощни СYP3A инхибитори, включително позаконазол, със субстрата на СYP3A4 венетоклак може да повиши токсичността на венетоклак, включително риска за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS) и неутропения (вж. точки 4.3 и 4.5). За подробни указания се обърнете към КХП на венетоклак.

Антибактериални средства от групата на рифамицин (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и ефавиренци

В комбинация концентрациите на позаконазол могат значително да се занижат, затова едновременният прием с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Плазмена експозиция

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки обикновено са по-високи от тези при прием на позаконазол перорална суспензия. Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки с времето може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 5.2).

Стомашно-чревна дисфункция

Данните за фармакокинетиката при пациенти със стомашно-чревна дисфункция в тежка степен (напр. тежка диария) са ограничени. Пациентите с тежка диария или повръщане трябва да бъдат стриктно проследявани за пробив на гъбични инфекции.

Метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат

Този лекарствен продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат. Може да причини алергични реакции (възможно е те да са забавени).

Сорбитол

Това лекарство съдържа 47 mg сорбитол (E420) на милилитър. В лекарствените продукти за перорално приложение, сорбитол може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Пропиленгликол

Това лекарство съдържа 7 mg пропиленгликол (E1520) на милилитър.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарства върху позаконазол

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (ензими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин,

някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмените концентрации на позаконазол.

Рифабутин

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на позаконазол съответно до 57 % и 51 %. Едновременният прием на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

Ефавиренц

Ефавиренц (400 mg веднъж дневно) намалява C_{max} и AUC на позаконазол с 45 % и 50 % съответно. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Фозампренавир

Комбинацията на фозампренавир с позаконазол може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на позаконазол. Ако се налага едновременно приложение, се препоръчва внимателно проследяване за пробив на гъбични инфекции. Прилагането на многократни дози фозампренавир (700 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни) намалява C_{max} и AUC на позаконазол перорална суспензия (200 mg еднократно дневно първия ден, 200 mg два пъти дневно на втория ден и след това 400 mg два пъти дневно за 8 дни) съответно с 21 % и 23 %. Ефектът на позаконазол върху нивата на фозампренавир, когато фозампренавир е даван с ритонавир е неизвестен.

Фенитоин

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC на позаконазол съответно с 41 % и 50 %. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонна помпа

Не са наблюдавани клинично значими ефекти при съпътстващо приложение на позаконазол таблетки с антиациди, H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонна помпа. Не е необходимо коригиране на дозата на позаконазол таблетки при съпътстващото им приложение с антиациди, H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонна помпа.

Ефекти на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията към CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага едновременно със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да бъдат внимателно следени и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно приложение с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент.

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати)

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

Ергоалкалоиди

Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на ергоалкалоидите (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ергоалкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин)

Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да бъде прекъснато по време на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Винка алкалоиди

Повечето от винка алкалоидите (напр. винкрисдин и винбластин) са субстрати на CYP3A4. Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкрисдин се свързва със сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Позаконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите, което може да доведе до невротоксичност и други сериозни нежелани реакции. Затова запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкрисдин, които нямат други възможности за противогъбично лечение.

Рифабутин

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на рифабутин съответно с 31 % и 72 %. Едновременната употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. също по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на диференциалното броене и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

Сиролимус

Многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) повишава C_{max} и AUC на сиरोлимус (2 mg еднократна доза) средно съответно с 6,7 и 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави участници. Ефектът на позаконазол върху сиролимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Едновременното приложение на позаконазол и сиролимус не се препоръчва, и трябва да се избягва винаги, когато е възможно. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на едновременно приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно приложение с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния диапазон, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно трябва да се цели най-ниските концентрации да попадат в горната част на терапевтичния диапазон и внимателно да се проследяват клиничните признаци и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

Циклоспорин

При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол перорална суспензия 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с фатален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорин трябва да се намали (напр. до около $\frac{3}{4}$ от предишната доза). След това нивата на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекратяване на лечението с позаконазол, а дозата на циклоспорин да се коригира при необходимост.

Такролимус

Позаконазол повишава C_{max} и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) съответно със 121 % и 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са докладвани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата, която приемат до момента). След това нивата на такролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на едновременното приложение и след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

HIV протеазни инхибитори

Тъй като HIV протеазните инхибитори са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни агенти. След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 2,6 и съответно 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След едновременно приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, C_{max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно 1,5 и 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с повишаване на плазмените нива на билирубина. По време на едновременно приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните агенти, субстрати на CYP3A4.

Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил C_{max} и AUC на пероралния мидазолам (еднократна доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния полуживот на терминална фаза на мидазолам от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение.

Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага едновременно с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)

Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти, се препоръчва по време на едновременното приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

Дигоксин

Приемът на други азолни препарати се свързва с повишаване нивото на дигоксин. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксин и нивото на дигоксин трябва да се проследи при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

Сулфонилиуреи

Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид едновременно с позаконазол. Проследяването на глюкозните концентрации се препоръчва при пациенти с диабет.

Транс ретиноева киселина (All-trans retinoic acid, ATRA) или третиноин

Тъй като ATRA се метаболизира от чернодробните CYP450 ензими, главно от CYP3A4, съпътстващо приложение с позаконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, може да доведе до повишена експозиция на третиноин, водеща до повишена токсичност (особено хиперкалциемия). Нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани и при необходимост да се обсъди подходяща корекция на дозата на третиноин по време на лечението с позаконазол и през следващите дни след лечението.

Венетоклакс

В сравнение с венетоклакс 400 mg приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, мощен CYP3A инхибитор, с венетоклакс 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти, повишава C_{max} на венетоклакс съответно до 1,6-пъти и 1,9-пъти, а AUC до 1,9-пъти и 2,4-пъти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обърнете се към КХП на венетоклакс.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Позаконазол се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

Фертилитет

Позаконазол не е повлиял фертилитета при мъжки плъхове в дози до 180 mg/kg (3,4 пъти дозата при 300 mg таблетка, въз основа на стационарните плазмени концентрации при пациенти) или при женски плъхове при дози до 45 mg/kg (2,6 пъти дозата при 300 mg таблетка, въз основа на стационарните плазмени концентрации при пациенти). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание при употребата на позаконазол, тъй като са докладвани някои нежелани реакции (напр. замайване, сънливост и т.н.), които биха могли да повлияят шофирането/работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени основно от проучвания с пероралната суспензия. Безопасността на позаконазол перорална суспензия е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични проучвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

Безопасност на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и позаконазол концентрат за инфузионен разтвор

Безопасността на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и концентрат за инфузионен разтвор за профилактична употреба е оценена при 115 педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са повишение на аланин аминотрансферазата (2,6 %), повишение на аспартат аминотрансферазата (3,5 %) и обрив (2,6 %).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В рамките на системно-органичните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции по системи и честота, съобщени при клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести: Нечести: Редки:	неутропения тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт на далака хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
Нарушения на имунната система	
Нечести: Редки:	алергични реакции реакции на свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта, псевдоалдостеронизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести: Нечести:	електролитен дисбаланс, анорексия, намален апетит, хипокалиемия, хипомагнезиемия хипергликемия, хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести:	абнормни сънища, състояние на обърканост, разстройство на съня

Редки:	психотични разстройства, депресия
Нарушения на нервната система	
Чести:	парестезии, замайване, сомнолентност, главоболие, дисгеузия
Нечести:	гърчове, невропатия, хипоестезия, тремор, афазия, инсомния
Редки:	мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести:	замъглено зрение, фотофобия, намалена острота на зрението
Редки:	диплопия, скотоми
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки:	нарушения на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести:	синдром на удължен QT интервал [§] , промени в електрокардиограма [§] , палпитации, брадикардия, суправентрикуларни екстрасистоли, тахикардия
Редки:	torsades de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Чести:	хипертония
Нечести:	хипотония, васкулит
Редки:	белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	кашлица, епистаксис, хълцане, назална конгестия, плеврална болка, тахипнея
Редки:	белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	гадене
Чести:	повръщане, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция, запек, аноректален дискомфорт
Нечести:	панкреатит, подуване на корема, ентерит, дискомфорт в епигастриума, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, оток на устата
Редки:	гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена ГГТ)
Нечести:	хепатоцелуларно увреждане, хепатит, иктер, хепатомегалия, холестаза, чернодробна токсичност, абнормна чернодробна функция
Редки:	чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	обрив, сърбеж
Нечести:	улцерации в устата, алопеция, дерматит, еритема, петехии

Редки:	синдром на Stevens-Johnson, везикуларен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Нечести:	болка в гърба, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в крайник
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин
Редки:	бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести:	нарушения на менструацията
Редки:	болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести:	пирексия (фебрилитет), астения, умора
Нечести:	оток, болка, втрисане, неразположение, дискомфорт в гърдите, лекарствена непоносимост, усещане за паника, възпаление на лигавица
Редки:	оток на езика, оток по лицето
Изследвания Нечести:	промени в серумните нива на лекарства, понижени нива на фосфор в кръвта, абнормни резултати от рентгенография на гърдите

* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно-устойчиви таблетки, концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

§ Вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хепатобилиарни нарушения

По време на постмаркетинговия период на проследяване на позаконазол перорална суспензия се съобщава за чернодробно увреждане в тежка степен с летален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Липсва опит с предозиране с позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

По време на клинични проучвания пациентите, приемали позаконазол перорална суспензия до 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който приемал 1 200 mg позаконазол перорална суспензия два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специално лечение в случай на предозиране с позаконазол. Може да се обсъди поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, триазолови производни, АТС код: J02A C04.

Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез.

Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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*, *Fusarium spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Rhizopus spp.* Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Налични са следните *in vitro* данни, но тяхната клинична значимост е неизвестна. В проучване за проследяване на > 3 000 клинични изолати на плесен от 2010-2018, 90 % от които не са от рода на *Aspergillus* гъби, проявяват следната *in vitro* минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC): *Mucorales spp* (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Резистентност

Установени са отделни клинични случаи на понижена чувствителност към позаконазол. Принципиният механизъм на резистентност е придобиването на промени в таргетния протеин, CYP51.

Епидемиологични гранични (ECOFF) стойности за *Aspergillus spp.*

ECOFF стойностите на позаконазол, които отличават дивия тип популация от изолати с придобита резистентност, са определени по методологията на EUCAST.

EUCAST ECOFF стойности:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *Aspergillus spp.* ECOFF стойностите не се приравняват към клиничните гранични стойности.

Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на позаконазол [чувствителни (S); резистентни (R)]:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за други видове *Candida*.

Комбинация с други антимикотични агенти

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите противогъбични агенти; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

Клиничен опит

Резюме на свързващото проучване със стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия и концентрат за инфузионен разтвор

Фармакокинетиката и безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и на стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия са оценени при 115 педиатрични участници на възраст от 2 до под 18 години в нерандомизирано, многоцентрово, отворено, с последователно нарастване на дозата проучване (проучване 097). Иммунокомпрометирани педиатрични участници с установена или с очаквана неутропения са били изложени на позаконазол в доза 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg или 6,0 mg/kg дневно (два пъти дневно в Ден 1). Първоначално на всички 115 участници е приложен позаконазол концентрат за инфузионен разтвор в продължение на поне 7 дни, като 63 участници преминават към прием на стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Средната обща продължителност на лечение (позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия) за всички лекувани участници е 20,6 дни (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на позаконазол са установени при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Употребата на позаконазол при тези възрастови групи е подкрепена с доказателства от задоволителни и добре контролирани проучвания на позаконазол при възрастни и от фармакокинетичните данни и данните за безопасността от педиатрични проучвания (вж. точка 5.2). В педиатричните проучвания не са установени нови сигнали относно безопасността, свързани с употребата на позаконазол при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8).

Безопасността и ефикасността на Noxafil при педиатрични пациенти под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Оценка на електрокардиограма

Многократни, извършвани на определени интервали от време, ЕКГ, събирани в продължение на 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно с високомаслена храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на стомашно-устойчивия прах и разтворител за перорална суспензия е приблизително 83 %. Приложението на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия след консумация на богата на мазнини храна при възрастни не оказва значителен ефект върху AUC и води до умерено (23 % до 41 %) понижение на C_{max} . Въз основа на популационен фармакокинетичен модел не е установен значителен ефект на храната върху бионаличността на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Поради това

стомашно-устойчивият прах и разтворител за перорална суспензия може да се прилага без оглед на храната.

Въз основа на сходството със стомашно-устойчивите таблетки, не се очаква съпътстващото приложение на позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия с лекарствени продукти, влияещи на стомашното рН или стомашния мотилитет, да окаже значителни ефекти върху фармакокинетичната експозиция на позаконазол.

Проведено е *in vitro* проучване за разтворимост за оценка на влиянието на алкохола (5, 10, 20 и 40 %) върху разтварянето на Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Установено е, че позаконазол се освобождава по-бързо от Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия при наличието на алкохол *in vitro*, което може да въздейства върху неговите характеристики на забавено освобождаване.

Разпределение

Позаконазол е с централен обем на разпределение 112 l (5,2 % RSE) въз основа на популационното ФК моделиране при педиатрични участници, на които се прилагат форми за интравенозно приложение или форми за приложение чрез предварително напълнени спринцовки. Позаконазол се свързва с протеини във висока степен (> 98 %), предимно със серумен албумин.

Биотрансформация

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити и е малко вероятно инхибиторите на CYP450 ензими да променят концентрациите му. От циркулиращите метаболити, повечето са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиирани) метаболити. Екскретираните метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17 % от приложената радиоизотопно маркирана доза.

Елиминиране

Въз основа на популационно ФК моделиране при педиатрични участници, на които се прилагат форми за интравенозно приложение или форми за приложение чрез предварително напълнени спринцовки, позаконазол се елиминира бавно, със среден клирънс 4,7 l/h (3,9% RSE), като съответстващият полуживот ($t_{1/2}$) е 24 часа. След приложение на ^{14}C - позаконазол, радиоактивността се открива главно във фецеса (77 % от радиоизотопно маркираната доза) с главен компонент основното съединение (66 % от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е по-малкият път на елиминиране с 14 % от радиоизотопно маркирана доза, екскретирана в урината (< 0,2 % от радиоизотопно маркираната доза е основното съединение). При педиатрични участници плазмените концентрации в стационарно състояние се достигат до Ден 7 след приложение на доза веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1) чрез предварително напълнени спринцовки.

Фармакокинетика при специални популации

Деца (< 18 години)

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, оценяващ фармакокинетиката на позаконазол и прогнозиращ експозицията при педиатрични пациенти, прицелната стойност за експозиция на позаконазол в стационарно състояние при средна концентрация (C_{av}) приблизително 1 200 ng/ml и $C_{av} \geq 500$ ng/ml се достига при приблизително 90 % от пациентите с препоръчителната доза позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия. Чрез симулации, използващи популационния фармакокинетичен модел, се прогнозира $C_{av} \geq 500$ ng/ml при 90 % от педиатричните пациенти с тегло най-малко 40 kg след приложение на позаконазол стомашно-устойчиви таблетки в доза за възрастни (300 mg два пъти дневно в Ден 1 и 300 mg веднъж дневно от Ден 2 нататък).

Популационният фармакокинетичен анализ на позаконазол при педиатрични пациенти допуска, че възрастта, полът, бъбречното увреждане и етническият произход не оказват клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на позаконазол.

Не се препоръчва корекция на дозата в случай на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азолови противогъбични агенти, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адено-потискащи ефекти се наблюдават при изследванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, еднакви или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози ≥ 3 месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такъв резултат не е наблюдаван при маймуни, третирани в продължение на една година. В проучвания за невротоксичност, провеждани в продължение на 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервни системи при дози, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите, се наблюдава при двугодишно проучване на плъхове. Тези резултати не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

В неклинично проучване с интравенозно приложение на позаконазол при много млади кучета (прилаган от 2-8-седмичната им възраст) се наблюдава повишена честота на уголемяване на мозъчните вентрикули при лекувани животни, в сравнение с животните в успоредна контролна група. В последващия 5-месечен период без лечение не се наблюдава разлика в честотата на уголемяване на мозъчните вентрикули при животните в групата на лечение и контролната група. При кучетата с тази находка не се наблюдават неврологични, поведенчески или нарушения в развитието, и не се наблюдава такъв резултат при перорален прием на позаконазол нито при млади кучета (на възраст от 4 дни до 9 месеца), нито при интравенозно приложение на позаконазол при млади кучета (на възраст от 10 седмици до 23 седмици). Клиничната значимост на тази находка не е известна.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично изследване на маймуни при максимални плазмени концентрации 8,5 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани в терапевтични дози при хора. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологични изследвания на плъхове за безопасност при многократно приложение при системна експозиция 2,1 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) у плъхове и маймуни при системни експозиции 2,1 пъти и 8,5 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие, са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични агенти, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Хипромелоза ацетат сукцинат

Разтворител

пречистена вода

глицерол (E422)

метилпарахидроксибензоат (E218)

пропилпарахидроксибензоат

натриев дихидрогенфосфат монохидрат

лимонена киселина, безводна (E330)

ксантанова гума (E415)

натриев цитрат (E331)

захарин натрий (E954)

микрочестална целулоза

кармелоза натрий

карагенан, калциев сулфат, тринатриев фосфат (E407)

сорбитолов разтвор (E420)

калиев сорбат (E202)

аромат на горски плодове, цитрус, сладък, съдържащ пропиленгликол (E1520), вода, естествен и изкуствен аромат

емулсия против разпенване (Af), съдържаща пропиленгликол (E1521), октаметил циклотетрасилоксан, декаметилциклопентасилоксан и поли(окси-1,2-етанедиил), алфа-(1-оксооктадецил)-омега-хидрокси

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

След реконституиране: 30 минути.

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия се предлага като:

Опаковка 1: Комплектът съдържа 8 защитени от деца сашета за еднократна употреба (PET/алуминий /LLDPE), две от 3 ml (зелени) спринцовки с назъбен връх, две от 10 ml (сини) спринцовки с назъбен връх, 2 смесителни чашки, една бутилка (HDPE) от 473 ml с разтворител с полипропиленова (PP) капачка с индукционно запечатана обкатка и един адаптер за бутилка за бутилката с разтворител.

Опаковка 2: Кутия с шест от 3 ml (зелени) и шест от 10 ml (сини) спринцовки с назъбен връх.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Пълна информация относно приготвянето и приложението на стомашно-устойчивия прах и разтворител за перорална суспензия може да се намери в брошурата с инструкциите за употреба, приложена в комплекта. Родителите и/или полагащите грижи трябва да бъдат инструктирани да прочетат брошурата с инструкциите за употреба преди приготвяне и приложение на Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

Всяко саше за еднократна употреба съдържа 300 mg позаконазол, който се суспендира в 9 ml разтворител, за да се получат общо 10 ml суспензия с крайна концентрация приблизително 30 mg на ml.

Забележка: За приготвяне на Noxafil трябва да се използва САМО включеният в комплекта разтворител.

Забележка: За приготвянето и прилагането трябва да се използват САМО осигурените спринцовки с назъбен връх, за да се гарантира правилната доза. Дизайнът на спринцовката с назъбен връх предотвратява натрупването на суспензия при приготвяне и прилагане.

Спринцовката с назъбен връх, осигурена в комплекта трябва да се използва за прилагане на Noxafil с ентeрална сонда. Размерът на ентeралната сонда трябва да се избере според характеристиките на пациента. Използвайте подходяща ентeрална сонда въз основа на материала на сондата според следната таблица.

<u>Тип</u>	<u>Материал на сондата</u>	<u>Размер на сондата</u>
Гастрална сонда	Полиуретан	16 Fg или по-широка
	Силикон	14 Fg или по-широка
Назогастрална сонда	PVC*	12 Fg или по-широка
	Полиуретан	12 Fg или по-широка

*PVC – поливинил хлорид

Системата трябва да се промие отново с поне 10 ml вода, за да се гарантира, че Noxafil е приложен и да се прочисти сондата.

След приложение на необходимия обем, останалата суспензия в смесителната чашка не може да се използва отново и трябва да се изхвърли.

Дозата трябва да бъде приложена перорално в рамките на 30 минути от смесването.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.

Дата на последно подновяване: 25 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 40 mg/ml перорална суспензия
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също течна глюкоза, натриев бензоат (E211), бензилов алкохол, пропиленгликол (E1520).

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка от 105 ml с перорална суспензия.
Мерителна лъжичка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Noxafil перорална суспензия и таблетки НЕ са взаимозаменяеми.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Неизползван продукт, останал 4 седмици след отваряне на бутилката, трябва да бъде изхвърлен. Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

poxafil перорална суспензия

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 40 mg/ml перорална суспензия
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от суспензията съдържа 40 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също течна глюкоза, натриев бензоат (E211), бензилов алкохол, пропиленгликол (E1520).

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

105 ml
перорална суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете след 4 седмици. Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 100 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

24 стомашно-устойчиви таблетки
96 стомашно-устойчиви таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Noxafil перорална суспензия и таблетки НЕ са взаимозаменяеми.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

поxafil таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки
позаконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 300 mg позаконазол.
Всеки ml съдържа 18 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бетадекс сулфобутилтер натрий (SBECD), динатриев едетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за коригиране на рН), вода за инжекции.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разтваряне.
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/004 1 флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Noxafil 300 mg стерилен концентрат
позаконазол
Интравенозно приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (С „BLUE BOX“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше съдържа 300 mg позаконазол. След разтваряне, стомашно-устойчивата перорална суспензия има концентрация приблизително 30 mg на ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтвореният продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат, пропиленгликол (E1520) и сорбитолов разтвор (E420). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

Тази кутия съдържа опаковка (опаковка 1) с: 8 сашета, две от 3 ml и две от 10 ml спринцовки с назъбен връх, 2 смесителни чашки, една бутилка с разтворител и един адаптер за бутилка; и опаковка (опаковка 2) с: допълнителни шест от 3 ml и шест от 10 ml спринцовки с назъбен връх.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия НЕ е взаимозаменяем с Noxafil перорална суспензия.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

След разтваряне: стомашно-устойчивата перорална суспензия трябва да се използва до 30 минути.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

noxafil 300 mg прах за перорална суспензия

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**Вътрешна картонена опаковка – Опаковка 1 (от 2) (Без „BLUE BOX“)
NOXAFIL 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия
позаконазол

Опаковка 1 (от 2)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 300 mg позаконазол. След разреждане, стомашно-устойчивата перорална суспензия има концентрация приблизително 30 mg на ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтвореният продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат, пропиленгликол (E1520) и сорбитолов разтвор (E420). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия
Тази опаковка съдържа: 8 сашета, две от 3 ml и две от 10 ml спринцовки с назъбен връх, 2 смесителни чашки, една бутилка с разтворител и един адаптер за бутилка.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия НЕ е взаимозаменяем с Noxafil перорална суспензия.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

След разтваряне: стомашно-устойчивата перорална суспензия трябва да се използва до 30 минути.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

noxafil 300 mg прах за перорална суспензия

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА САШЕ за NOXAFIL 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах за перорална суспензия
позаконазол

перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката и брошурата.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

MSD

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ на бутилката с РАЗТВОРИТЕЛ - да се използва с Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Noxafil

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат, пропиленгликол (E1520) и сорбитолов разтвор (E420). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

473 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката и брошурата.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ „BLUE BOX“) – Опаковка 2 (от 2) – ДОПЪЛНИТЕЛНИ СПРИНЦОВКИ-за употреба с Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

За употреба само с комплекта **Noxafil 300 mg** стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия

Опаковка 2 (от 2)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Тази кутия съдържа шест от 3 ml и шест от 10 ml индивидуално опаковани спринцовки за перорални форми с назъбен връх

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/320/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Прочетете брошурата с инструкции приложена в комплекта с Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Неприложимо

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Noxafil 40 mg/ml перорална суспензия позаконазол (posaconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Noxafil
3. Как да приемате Noxafil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Noxafil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва

Noxafil съдържа лекарство, наречено позаконазол. Той принадлежи към група лекарства, наричани „противогъбични“. Прилага се за профилактика и лечение на множество различни гъбични инфекции.

Това лекарство действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции.

Noxafil може да се използва при възрастни за лечение на следните гъбични инфекции, в случай че други противогъбични лекарства не са подействали или е трябвало да преустановите приема им:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбичните лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато приемът на тези лекарства е бил преустановен;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Fusarium*, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетома, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена *Coccidioides*, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции на устата и гърлото („кандидоза“), причинени от гъбички, наречени *Candida*, които не са били лекувани преди това.

Това лекарство може да се използва също за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при възрастни, които са с висок риск от развитие на гъбични инфекции, като:

- пациенти, чиято имунна система е отслабена в резултат на химиотерапия за остра миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС)
- пациенти, които са на имуносупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Noxafil

Не приемайте Noxafil

- ако сте алергични към позаконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин, хинидин, лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, или статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин.
- ако наскоро сте започнали да приемате венетоклакс или Вашата доза венетоклакс е била бавно увеличена за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Вижте „Други лекарства и Noxafil“ по-долу за повече информация, включително информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Noxafil.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil, ако:

- някога сте имали алергична реакция към други противогъбични лекарства, като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол
- имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят кръвни тестове докато приемате това лекарство
- развиете тежка диария или повръщане, тъй като тези състояния могат да намалят ефективността на това лекарство
- имате нарушен сърдечен ритъм, маркиран в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
- имате отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
- имате много бавен сърдечен пулс
- имате смущения в сърдечния ритъм
- имате проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта
- приемате винкристин, винбластин и други “винка алкалоиди“ (лекарства, използвани за лечение на рак)
- приемате венетоклакс (лекарство, използвано за лечение на рак).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil.

Ако развиете тежка диария или повръщане докато приемате Noxafil, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като тези състояния може да попречат на лекарството да действа правилно. За повече информация вижте точка 4.

Деца

Noxafil перорална суспензия не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст 17 години и по-малки).

Други лекарства и Noxafil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Noxafil, ако приемате някое от следните лекарства:

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халофантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до много сериозни промени във Вашия сърдечен ритъм.

- всякакви лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, използвани за лечение на мигрена. Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до тежко понижаване на кръвоснабдяването към пръстите на ръцете или краката, и може да ги увреди.
- статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, използвани за лечение на висок холестерол.
- венетоклакс, когато е използван при започване на лечение на вид рак, хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от горезброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Други лекарства

Вижте по-горе списъка с лекарства, които не трябва да се приемат, докато приемате Noxafil. Освен горепосочените, съществуват и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, като рискът може да се увеличи, ако тези лекарства се приемат заедно с Noxafil. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които вземате (по лекарско предписание или не).

Някои лекарства могат да повишат риска от развитие на нежелани реакции към Noxafil като увеличават количеството на Noxafil в кръвта.

Следните лекарства могат да понижат ефективността на Noxafil, като намаляват количеството на Noxafil в кръвта.

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече приемате рифабутин, ще трябва да си направите кръвна картина и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон (използвани за лечение или предотвратяване на гърчове).
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.
- лекарства, използвани за намаляване на стомашната киселинност, като циметидин, ранитидин или омепразол и подобни лекарства, които се наричат инхибитори на протонната помпа.

Възможно е Noxafil да повиши риска от развитие на нежелани реакции към някои други лекарства като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Тези лекарства включват:

- винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- венетоклакс (използван при лечение на рак)
- циклоспорин (използван по време на или след трансплантационна хирургия)
- такролимус и сиролимус (използвани по време на или след трансплантационна хирургия)
- рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- лекарства, използвани при лечение на ХИВ, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир)
- мидазолам, триазолам, алпразолам или други бензодиазепини (използвани като успокоителни или миорелаксанти)
- дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин или други калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)

- дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- глипизид или други сулфонилурейни лекарства (използвани за лечение на висока кръвна захар)
- *транс* ретиноева киселина (АТРА), също наричана третиноин (използвана за лечение на някои ракови заболявания на кръвта).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Прием на Noxafil с храна и напитки

За да се подобри усвояването на позаконазол, когато е възможно, той трябва да се приема едновременно с храна или с калорична напитка, или веднага след това (вижте точка 3 „Как да приемате Noxafil”). Няма информация за ефекта на алкохола върху позаконазол.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Noxafil. Не приемайте Noxafil, ако сте бременна, освен ако лекарят не Ви е казал да го приемате. Ако сте жена с детороден потенциал, използвайте ефективен контрацептивен метод, докато приемате това лекарство. Ако забременеете по време на терапията с Noxafil, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Noxafil, тъй като е възможно малки количества да преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяване, сънливост или замъглено виждане, докато се лекувате с Noxafil, което може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако това се случи, не шофирайте, не използвайте никакви инструменти или машини, и се свържете с Вашия лекар.

Noxafil съдържа глюкоза

5 ml от пероралната суспензия Noxafil съдържат приблизително 1,75 g глюкоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Noxafil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml от суспензията, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Noxafil съдържа натриев бензоат

Това лекарство съдържа 10 mg натриев бензоат (E211) на 5 ml от суспензията.

Noxafil съдържа бензилов алкохол

Това лекарство съдържа до 1,25 mg бензилов алкохол на 5 ml от суспензията. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Noxafil съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа до 24,75 mg пропиленгликол (E1520) на 5 ml от суспензията.

3. Как да приемате Noxafil

Не заменяйте приема на Noxafil перорална суспензия с Noxafil таблетки или Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия, без преди това да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт, тъй като това може да доведе до липса на ефикасност или повишен риск от нежелани реакции.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще следи клиничния отговор и състоянието Ви, за да определи колко дълго е необходимо да приемате Noxafil и дали се налага промяна в дневната Ви доза.

Таблицата по-долу показва препоръчителната доза и продължителност на лечението, които зависят от вида на инфекцията, която имате и могат да бъдат индивидуално адаптирани за Вас от Вашия лекар. Недейте да коригирате сами Вашата доза или да променят Вашата схема на лечение преди да се консултирате с Вашия лекар.

Когато е възможно, трябва да приемате позаконазол по време на хранене или с калорична напитка, или веднага след това.

Показание	Препоръчителна доза и продължителност на лечението
Лечение на рефрактерна инвазивна гъбична инфекция (<i>Инвазивна аспергилоза, фузариоза, хромобластомикоза/мицетома, кокцидиоидомикоза</i>)	Препоръчителната доза е 200 mg (една лъжичка от 5 ml) приета четири пъти дневно. Ако Вашият лекар Ви препоръча, може да приемате 400 mg (две лъжички от 5 ml) два пъти дневно, при условие, че можете да приемете и двете дози по време на приема на храна или калорична напитка, или веднага след това.
Първо лечение на кандидоза на устната кухина	През първия ден от лечението приемете 200 mg (една лъжичка от 5 ml) еднократно. След първия ден приемайте по 100 mg (2,5 ml) еднократно дневно.
Профилактика на тежки гъбични инфекции	Приемайте по 200 mg (една лъжичка от 5 ml) три пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Noxafil

Ако се притеснявате, че може да сте приели прекалено голяма доза Noxafil, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Ако сте пропуснали да приемете Noxafil

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом си спомните и продължете, както преди това. Все пак, ако приближава време за следващата доза, вземете дозата тогава, когато трябва да я вземете. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете веднага Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- гадене или повръщане, диария
- признаци за проблеми с черния дроб, които включват пожълтяване на кожата или склерите на очите, необичайно тъмна урина или светли изпражнения, прилошаване без причина, стомашни проблеми, загуба на апетит или необичайна умора или слабост, кръвни тестове, които показват повишени нива на ензимите в черния дроб
- алергична реакция

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовите Ви възприятия
- киселини в стомаха (усещане за парене зад гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“, вид бели кръвни клетки (неутропения) – възможно е това да Ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяване, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замаяване, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)
- неравномерен сърдечен ритъм – отразен в диаграмата, отчитаща сърдечната дейност (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен сърдечен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) – това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, която е с различен цвят от обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кървене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор

- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено виждане, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кървене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство на подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка
- оригване
- чувство на паника

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и хрчки с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето
- нарушения на кръвта, такива като необичайно кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване,
- тежки алергични реакции, включително разпространени обриви с мехури и лющене на кожата,
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм с внезапна смърт
- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката
- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, остър запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромбозна тромбоцитопенична пурпура)

- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- някои пациенти съобщават също за чувство на обърканост след прием на Noxafil.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Noxafil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

Ако в бутилката е останала суспензия повече от четири седмици след като сте я отворили за пръв път, не трябва да използвате лекарството. Моля, върнете бутилката с останалото в нея количество суспензия на Вашия фармацевт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Noxafil

- Активното вещество в Noxafil е позаконазол. Всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.
- Другите съставки в суспензията са полисорбат 80, симетикон, натриев бензоат (E211), натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, глицерол, ксантанова гума, течна глюкоза, титанов диоксид (E171), изкуствен черешов аромат, съдържащ бензилов алкохол, пропиленгликол (E1520) и пречистена вода.

Как изглежда Noxafil и какво съдържа опаковката

Noxafil е бяла на цвят перорална суспензия, с вкус на череши и обем 105 ml в бутилка от кафяво стъкло. Към всяка бутилка има мерителна лъжичка за измерване на дози от 2,5 и 5 ml от пероралната суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 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@msd.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

Дата на последно преразглеждане на листовката<{MM/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Noxafil 100 mg стомашно-устойчиви таблетки позаконазол (posaconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Noxafil
3. Как да приемате Noxafil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Noxafil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва

Noxafil съдържа лекарство, наречено позаконазол. Той принадлежи към група лекарства, наричани „противогъбични“. Прилага се за профилактика и лечение на множество различни гъбични инфекции.

Това лекарство действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции.

Noxafil може да се използва при възрастни за лечение на гъбични инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*:

Noxafil може да се използва при възрастни и деца от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg за лечение на следните гъбични инфекции:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбични лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Fusarium*, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетома, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена *Coccidioides*, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено.

Това лекарство може да се използва също за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при възрастни и деца от 2-годишна възраст, с тегло над 40 kg, които са с висок риск от развитие на гъбични инфекции, като:

- пациенти, чиято имунна система е отслабена в резултат на химиотерапия за остра миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС)
- пациенти, които са на имуносупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Noxafil

Не приемайте Noxafil

- ако сте алергични към позаконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин, хинидин, лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, или статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин.
- ако наскоро сте започнали да приемате венетоклакс или Вашата доза венетоклакс е била бавно увеличена за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Вижте “Други лекарства и Noxafil” по-долу за повече информация, включително информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Noxafil.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil, ако:

- някога сте имали алергична реакция към други противогъбични лекарства, като кетоконазол, флуконазол, итраконазол или вориконазол
- имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят кръвни тестове докато приемате това лекарство
- развиете тежка диария или повръщане, тъй като тези състояния могат да намалят ефективността на това лекарство.
- имате нарушен сърдечен ритъм, маркиран в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
- имате отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
- имате много бавен сърдечен пулс
- имате смущения в сърдечния ритъм
- имате проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта
- приемате винкристин, винбластин и други “винка алкалоиди“ (лекарства, използвани за лечение на рак)
- приемате венетоклакс (лекарство, използвано за лечение на рак).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil.

Ако развиете тежка диария или повръщане докато приемате Noxafil, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като тези състояния може да попречат на лекарството да действа правилно. За повече информация вижте точка 4.

Деца

Noxafil не трябва да се прилага на деца на възраст по-малки от 2 години.

Други лекарства и Noxafil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Noxafil, ако приемате някое от следните лекарства:

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халофантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до много сериозни промени във Вашия сърдечен ритъм.

- всякакви лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, използвани за лечение на мигрена. Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до тежко понижаване на кръвоснабдяването към пръстите на ръцете или краката, и може да ги увреди.
- статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, използвани за лечение на висок холестерол.
- венетоклакс, когато е използван при започване на лечение на вид рак, хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Други лекарства

Вижте по-горе списъка с лекарства, които не трябва да се приемат, докато приемате Noxafil. Освен горепосочените, съществуват и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, като рискът може да се увеличи, ако тези лекарства се приемат заедно с Noxafil. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които вземате (по лекарско предписание или не).

Някои лекарства могат да повишат риска от развитие на нежелани реакции към Noxafil като увеличават количеството на Noxafil в кръвта.

Следните лекарства могат да понижат ефективността на Noxafil, като намаляват количеството на Noxafil в кръвта:

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече се лекувате с рифабутин, ще трябва да си направите кръвна картина и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон (използвани за лечение или предотвратяване на гърчове).
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.

Възможно е Noxafil да повиши риска от развитие на нежелани реакции към някои други лекарства като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Тези лекарства включват:

- винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- венетоклакс (използван при лечение на рак)
- циклоспорин (използван по време или след трансплантационна хирургия)
- такролимус и сиролимус (използвани по време или след трансплантационна хирургия)
- рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- лекарства, използвани при лечение на ХИВ, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир)
- мидазолам, триазолам, алпразолам или други бензодиазепини (използвани като успокоителни или миорелаксанти)
- дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин или други калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- глипизид или други сулфонилурейни лекарства (използвани за лечение на висока кръвна захар)

- *транс* ретиноева киселина (АТРА), също наричана третиноин (използвана за лечение на някои ракови заболявания на кръвта).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Noxafil.

Не приемайте Noxafil, ако сте бременна, освен ако лекарят не Ви е казал да го приемате.

Ако сте жена с детероден потенциал, използвайте ефективен контрацептивен метод, докато приемате това лекарство. Ако забременеете по време на терапията с Noxafil, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Noxafil, тъй като е възможно малки количества да преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяване, сънливост или замъглено виждане, докато се лекувате с Noxafil, което може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако това се случи, не шофирайте, не използвайте никакви инструменти или машини, и се свържете с Вашия лекар.

Noxafil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Noxafil

Не заменяйте Noxafil таблетки с Noxafil перорална суспензия, без преди това да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт, тъй като това може да доведе до липса на ефикасност или повишен риск от нежелани реакции.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Обичайната доза е 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, а след това по 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно.

Продължителността на лечението може да зависи от вида инфекция, която имате и може да бъде индивидуално адаптирана за Вас от Вашия лекар. Недейте да коригирате сами Вашата доза или да променяте схемата на лечение, преди да се консултирате с Вашия лекар.

Прием на лекарството

- Погълчайте таблетката цяла, с вода.
- Не раздробявайте, не дъвчете, не чупете или не разтваряйте таблетката.
- Таблетките могат да се приемат със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Noxafil

Ако се притеснявате, че може да сте приели прекалено голяма доза Noxafil, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в болницата.

Ако сте пропуснали да приемете Noxafil

- Ако пропуснете доза, вземете я веднага щом си спомните.

- Все пак, ако приближава време за следващата доза, пропуснете забравената таблетка и следвайте обичайната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- гадене или повръщане, диария
- признаци за проблеми с черния дроб, които включват пожълтяване на кожата или склерите на очите, необичайно тъмна урина или светли изпражнения, прилошаване без причина, стомашни проблеми, загуба на апетит или необичайна умора или слабост, кръвни тестове, които показват повишени нива на ензимите в черния дроб.
- алергична реакция

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовите Ви възприятия
- киселини в стомаха (усещане за парене зад гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“, вид бели кръвни клетки (неутропения) – възможно е това да Ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяване, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замаяване, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене

- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)
- неравномерен сърдечен ритъм – отразен в диаграмата, отчитаща сърдечната дейност (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен сърдечен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) - това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, която е с различен цвят от обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кървене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор
- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено виждане, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кървене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство на подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка
- оригване
- чувство на паника
- възпаление или болка на мястото на инжектиране

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и храчки с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белия дроб (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето

- нарушения на кръвта, такива като необичайно кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване
- тежки алергични реакции, включително разпространени обриви с мехури и лющене на кожата
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм с внезапна смърт
- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката
- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, остър запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромбозна тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- някои пациенти съобщават също за чувство на обърканост след прием на Noxafil.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Noxafil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Noxafil

- Активното вещество в Noxafil е позаконазол. Всяка таблетка съдържа 100 mg позаконазол.
- Другите съставки са: хипромелоза ацетат сукцинат; микрокристална целулоза; хидроксипропилцелулоза (E463); силициев диоксид за стоматологична употреба; кроскармелоза натрий; магнезиев стеарат; поли(винилов алкохол); макрогол 3350; титанов диоксид (E171); талк; железен оксид, жълт (E172).

Как изглежда Noxafil и какво съдържа опаковката

Noxafil е стомашно-устойчива, жълта обвита таблетка, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна; предлага се в блистер в картонена опаковка от 24 (2 x 12) или 96 (8 x 12) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpc_belux@msd.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
dpc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 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@msd.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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Noxafil 300 mg концентрат за инфузионен разтвор позаконазол (posaconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Noxafil
3. Как да използвате Noxafil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Noxafil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва

Noxafil съдържа лекарство, наречено позаконазол. Той принадлежи към група лекарства, наричани „противогъбични“. Прилага се за профилактика и лечение на множество различни гъбични инфекции.

Това лекарство действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции.

Noxafil може да се използва при възрастни за лечение на гъбични инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*:

Noxafil може да се използва при възрастни и деца от 2-годишна възраст за лечение на следните гъбични инфекции:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбични лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Fusarium*, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетома, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена *Coccidioides*, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено.

Noxafil може да се използва също за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при възрастни и деца от 2-годишна възраст, които са с висок риск от развитие на гъбични инфекции, като:

- пациенти, чиято имунна система е отслабена в резултат на химиотерапия за остра миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС)
- пациенти, които са на имunosупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Noxafil

Не използвайте Noxafil

- ако сте алергични към позаконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин, хинидин, лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, или статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин.
- ако наскоро сте започнали да приемате венетоклакс или Вашата доза венетоклакс е била бавно увеличена за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не използвайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Вижте „Други лекарства и Noxafil“ по-долу за информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Noxafil.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil, ако:

- някога сте имали алергична реакция към други противогъбични лекарства, като кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол
- имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят кръвни тестове докато приемате Noxafil
- имате нарушен сърдечен ритъм, маркиран в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
- имате отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
- имате много бавен сърдечен пулс
- имате смущения в сърдечния ритъм
- имате проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта
- приемате винкристин, винбластин и други “винка алкалоиди“ (лекарства, използвани за лечение на рак)
- приемате венетоклакс (лекарство, използвано за лечение на рак).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Noxafil.

Деца

Noxafil не трябва да се прилага при деца на възраст по-малки от 2 години.

Други лекарства и Noxafil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Noxafil, ако приемате някое от следните лекарства:

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халофантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до много сериозни промени във Вашия сърдечен ритъм.

- всякакви лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, използвани за лечение на мигрена. Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до тежко понижаване на кръвоснабдяването към пръстите на ръцете или краката, и може да ги увреди.
- статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, използвани за лечение на висок холестерол.
- венетоклакс, когато е използван при започване на лечение на вид рак, хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Други лекарства

Вижте по-горе списъка с лекарства, които не трябва да се приемат, докато приемате Noxafil. Освен горепосочените, съществуват и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, като рискът може да се увеличи, ако тези лекарства се приемат заедно с Noxafil. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които вземате (по лекарско предписание или не).

Някои лекарства могат да повишат риска от развитие на нежелани реакции към Noxafil като увеличават количеството на Noxafil в кръвта.

Следните лекарства могат да понижат ефективността на Noxafil, като намаляват количеството на Noxafil в кръвта:

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече приемате рифабутин, ще трябва да си направите кръвна картина и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон (използвани за лечение или предотвратяване на гърчове).
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.

Възможно е Noxafil да повиши риска от развитие на нежелани реакции към някои други лекарства като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Тези лекарства включват:

- винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- венетоклакс (използван при лечение на рак)
- циклоспорин (използван по време на или след трансплантационна хирургия)
- такролимус и сиролимус (използвани по време на или след трансплантационна хирургия)
- рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- лекарства, използвани при лечение на ХИВ, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир)
- мидазолам, триазолам, алпразолам или други бензодиазепини (използвани като успокоителни или миорелаксанти)
- дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин или други калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- глипизид или други сулфонилурейни лекарства (използвани за лечение на висока кръвна захар)
- *транс* ретиноева киселина (АТРА), също наричана третиноин (използвана за лечение на някои ракови заболявания на кръвта).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Noxafil.

Не използвайте Noxafil, ако сте бременна, освен ако лекарят не Ви е казал да го използвате. Ако сте жена с детороден потенциал, използвайте ефективен контрацептивен метод, докато прилагате Noxafil. Ако забременеете по време на терапията с Noxafil, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Noxafil, тъй като е възможно малки количества да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяване, сънливост или замъглено виждане, докато се лекувате с Noxafil, което може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако това се случи, не шофирайте, не използвайте никакви инструменти или машини, и се свържете с Вашия лекар.

Noxafil съдържа натрий

Максималната препоръчителна дневна доза на това лекарство съдържа 924 mg натрий (както при готварската сол). Това количество е еквивалентно на 46 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от Noxafil 300 mg концентрат за инфузионен разтвор или повече дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

Noxafil съдържа циклодекстрин

Това лекарство съдържа 6 680 mg циклодекстрин на флакон.

3. Как да използвате Noxafil

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза при възрастни е 300 mg два пъти дневно през първия ден, а след това 300 mg веднъж дневно.

Препоръчителната доза при деца на възраст от 2 до под 18 години е 6 mg/kg до максимум 300 mg два пъти дневно през първия ден, а след това 6 mg/kg до максимум 300 mg веднъж дневно.

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор ще бъде разреден до достигане на правилната концентрация от Вашия фармацевт или медицинска сестра.

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор винаги ще бъде приготвян и прилаган от медицински специалист.

Noxafil ще ви бъде прилаган:

- чрез пластмасова тръбичка, поставена във вената (интравенозна инфузия)
- обичайно в рамките на около 90 минути

Продължителността на лечението зависи от вида на инфекцията, която имате или от продължителността на периода, в който Вашата имунна система е отслабена, и може да бъде индивидуално адаптирана за Вас от Вашия лекар. Недейте да коригирате сами Вашата доза или да променяте Вашата схема на лечение, преди да се консултирате с Вашия лекар.

Ако е пропусната доза Noxafil

Тъй като това лекарство ще Ви бъде прилагано под строг лекарски контрол е малко вероятно да бъде пропусната доза. Все пак, ако смятате, че е пропусната доза, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

След като Вашият лекар преустанови лечението с Noxafil, не би трябвало да усетите никакви реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- гадене или повръщане, диария
- признаци за проблеми с черния дроб, които включват пожълтяване на кожата или склерите на очите, необичайно тъмна урина или светли изпражнения, прилошаване без причина, стомашни проблеми, загуба на апетит или необичайна умора или слабост, кръвни тестове, които показват повишени нива на ензимите в черния дроб
- алергична реакция

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- подуване, зачервяване и чувствителност по хода на вената, в която се прилага Noxafil
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовите Ви възприятия
- киселини в стомаха (усещане за парене в областта на гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“ в кръвта, вид бели кръвни клетки (неутропения) – възможно е това да Ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяване, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замайване, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)
- неравномерен сърдечен ритъм – отразен в диаграмата, отчитаща сърдечната дейност (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) – това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, която е с различен цвят от обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кървене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор
- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено виждане, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кървене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство за подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка
- оригване
- чувство на паника
- възпаление или болка на мястото на инжектиране

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и хрчки с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето
- нарушения на кръвта, такива като необичайно кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване
- тежки алергични реакции, включително разпространени обриви с мехури и лющене на кожата
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм с внезапна смърт
- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката
- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, остър запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромбозна тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- някои пациенти съобщават също за чувство на обърканост след приложение на Noxafil.

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите лекарствени реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Noxafil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Продуктът трябва да се приложи незабавно след приготвяне. Ако не се приложи незабавно, разтворът може да се съхранява до 24 часа при температура 2°C-8°C (в хладилник). Това лекарство е само за еднократна употреба и неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Noxafil

- Активното вещество е позаконазол. Всеки флакон съдържа 300 mg позаконазол.
- Другите съставки са: бетадекс сулфобутилетер натрий (SBECD), динатриев едетат, хлороводородна киселина (концентрирана), натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда Noxafil и какво съдържа опаковката

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор е бистра, безцветна до жълта течност. Разликите в цвета в този диапазон не повлияват качеството на продукта.

Лекарството се предлага в стъклен флакон за еднократна употреба, затворен с бромобутилова гумена запушалка и алуминиево капаче.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.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

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба на Noxafil концентрат за инфузионен разтвор

- Оставете охладеният флакон Noxafil да достигне стайна температура.
- Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете 16,7 ml позаконзол в интравенозен сак (или бутилка), съдържащ смес от съвместими разтворители (вижте по-долу списъка с разтворители), използвайки обем в диапазона от 150 ml до 283 ml в зависимост от крайната концентрация, която е необходимо да бъде достигната (не по-ниска от 1 mg/ml и не по-висока от 2 mg/ml).
- Приложете посредством централна венозна линия, включително централен венозен катетър или периферно въведен централен катетър (PICC), като бавна интравенозна инфузия, за около 90 минути. Noxafil концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага като болус.
- Ако нямате на разположение централен венозен катетър, може да приложите еднократна инфузия чрез периферен венозен катетър с обем за достигане на разреждане приблизително 2 mg/ml. Когато се използва периферен венозен катетър, инфузията трябва да се приложи за приблизително 30 минути.
Бележка: в клинични проучвания многократни периферни инфузии, направени в една и съща вена, са причинили реакции на мястото на инфузията (вж. точка 4.8).
- Noxafil е за еднократна употреба.

Следните лекарствени продукти могат да бъдат приложени едновременно със същата интравенозна линия (или каниюла), с която се въвежда Noxafil концентрат за инфузионен разтвор:

Амикацинов сулфат
Каспофунгин
Ципрофлоксацин
Даптомицин
Добутаминов хидрохлорид
Фамотидин
Филграстим
Гентамицинов сулфат
Хидроморфонов хидрохлорид
Левифлоксацин
Лоразепам
Меропенем
Микафунгин
Морфинов сулфат
Норепинефрин битартрат
Калиев хлорид
Ванкомицинов хидрохлорид

Продукти, неизброени в таблицата по-горе, не трябва да се смесват с Noxafil в една и съща интравенозна линия (или каниюла).

Noxafil концентрат за инфузионен разтвор трябва да се провери визуално за частици, преди да бъде приложен. Разтворът Noxafil може да бъде безцветен до бледожълт на цвят. Разликите в цвета в този диапазон не повлияват качеството на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Noxafil не трябва да се разтваря с:

Рингер Лактат разтвор
5 % глюкоза с Рингер Лактат разтвор
4,2 % натриев бикарбонат

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, изброени по-долу:

5 % глюкоза във вода

0,9 % натриев хлорид

0,45% натриев хлорид

5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид

5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид

5% глюкоза и 20 mEq KCl

Листовка: информация за потребителя

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия позаконазол (posaconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате или давате на Вашето дете това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Noxafil
3. Как да приемате Noxafil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Noxafil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Noxafil и за какво се използва

Noxafil съдържа лекарство, наречено позаконазол. Той принадлежи към група лекарства, наричани „противогъбични“. Прилага се за профилактика и лечение на множество различни гъбични инфекции.

Това лекарство действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции.

Noxafil може да се използва при деца от 2-годишна възраст за лечение на следните гъбични инфекции, в случай че други противогъбични лекарства не са подействали или е трябвало да преустановите приема им:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Aspergillus*, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбичните лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато приемът на тези лекарства е бил преустановен;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство *Fusarium*, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетома, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена *Coccidioides*, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено;

Това лекарство може да се използва също за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при деца от 2-годишна възраст, които са с висок риск от развитие на гъбични инфекции, като:

- пациенти, чиято имунна система е отслабена в резултат на химиотерапия за остра миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС).

- пациенти, които са на имunosупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Noxafil

Не приемайте Noxafil

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към позаконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако Вие или Вашето дете приемате терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин, хинидин, лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, или статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин.
- ако наскоро сте започнали да приемате венетоклакс или Вашата доза венетоклакс е била бавно увеличена за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас или Вашето дете. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Вижте „Други лекарства и Noxafil“ по-долу за информация, включително информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Noxafil.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Noxafil, ако Вие или Вашето дете:

- някога сте имали алергична реакция към други противогъбични лекарства, като кетоконазол, флуконазол, итраконазол или вориконазол
- имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят кръвни тестове докато приемате това лекарство.
- развиете тежка диария или повръщане, тъй като тези състояния могат да намалят ефективността на това лекарство
- имате нарушен сърдечен ритъм, маркиран в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
- имате отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
- имате много бавен сърдечен пулс
- имате смущения в сърдечния ритъм
- имате проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта
- приемате винкрестин, винбластин и други “винка алкалоиди“ (лекарства, използвани за лечение на рак)
- приемате венетоклакс (лекарство, използвано за лечение на рак).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас или Вашето дете (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Noxafil.

Ако развиете тежка диария или повръщане (гадене) докато приемате Noxafil, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като тези състояния може да попречат на лекарството да действа правилно. За повече информация вижте точка 4.

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия с храна и напитки

Това лекарство може да се приема със или без храна.

Алкохолът може да повлияе на усвояването на това лекарство.

Деца

Noxafil не трябва да се прилага при деца на възраст по-малки от 2 години.

Други лекарства и Noxafil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Noxafil, ако Вие или Вашето дете приемате някое от следните лекарства:

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халофантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до много сериозни промени във Вашия сърдечен ритъм.

- всякакви лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, използвани за лечение на мигрена. Noxafil може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до тежко понижаване на кръвоснабдяването към пръстите на ръцете или краката, и може да ги увреди.
- статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, използвани за лечение на висок холестерол.
- венетоклакс, когато е използван при започване на лечение на вид рак, хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Noxafil, ако някое от гореизброените се отнася до Вас или Вашето дете. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Други лекарства

Вижте по-горе списъка с лекарства, които не трябва да се приемат, докато Вие или Вашето дете приемате Noxafil. Освен горепосочените, съществуват и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, като рискът може да се увеличи, ако тези лекарства се приемат заедно с Noxafil. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които Вие или Вашето дете приемате (по лекарско предписание или не).

Някои лекарства могат да повишат риска от развитие на нежелани реакции към Noxafil като увеличават количеството на Noxafil в кръвта.

Следните лекарства могат да понижат ефективността на Noxafil, като намаляват количеството на Noxafil в кръвта:

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече приемате рифабутин, ще трябва да си направите кръвна картина и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон (използвани за лечение или предотвратяване на гърчове).
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.

Възможно е Noxafil да повиши риска от развитие на нежелани реакции към някои други лекарства като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Тези лекарства включват:

- винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- венетоклакс (използван при лечение на рак)
- циклоспорин (използван по време на или след трансплантационна хирургия)
- такролимус и сиролимус (използвани по време на или след трансплантационна хирургия)
- рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- лекарства, използвани при лечение на ХИВ, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир)
- мидазолам, триазолам, алпразолам или други бензодиазепини (използвани като успокоителни или миорелаксанти)

- дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин или други калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- глипизид или други сулфонилурейни лекарства (използвани за лечение на висока кръвна захар)
- *транс* ретиноева киселина (АТРА), също наричана третиноин (използвана за лечение на някои ракови заболявания на кръвта).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас или Вашето дете (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Noxafil.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Noxafil.

Не използвайте Noxafil, ако сте бременна, освен ако лекарят не Ви е казал да го използвате. Ако сте жена с детороден потенциал, използвайте ефективен контрацептивен метод, докато приемате това лекарство. Ако забременеете по време на терапията с Noxafil, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Noxafil, тъй като е възможно малки количества да преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяване, сънливост или замъглено виждане, докато се лекувате с Noxafil, което може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако това се случи, не шофирайте, не използвайте никакви инструменти или машини, и се свържете с Вашия лекар.

Noxafil съдържа метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат

Това лекарство съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат. Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Noxafil съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 47 mg сорбитол (E420) на ml.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие или Вашето дете имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар преди Вие (или Вашето дете) да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

Noxafil съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа 7 mg пропиленгликол (E1520) на ml.

Noxafil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Noxafil

Не заменяйте приема на Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия с Noxafil перорална суспензия.

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевт.

- Вижте точка „Инструкции за употреба“ в брошурата с инструкции относно приготвянето и даването на доза Noxafil. Пазете брошурата и я следвайте всеки път, когато пригответе това лекарство. Носете тази брошура когато посещавате лекаря на Вашето дете.
- Трябва да сте сигурни, че лекарят или фармацевтът са Ви обяснили как да смесвате и давате правилната доза на Вашето дете.
- Необходимо е прахът за перорална суспензия да се смеси с осигурения разтворител преди употреба. Трябва да го дадете на Вашето дете в рамките на 30 минути от смесването.
- За приготвяне на Noxafil трябва да се използва САМО включеният в комплекта разтворител.
- С цел гарантиране на правилната доза, за приготвяне и приложение трябва да се използва САМО осигурените спринцовки с назъбен връх.
- Уверете се, че следват инструкциите на Вашия лекар. Лекарят ще Ви каже дали и кога да спрете да давате Noxafil на Вашето дете.

Колко да се приема

Препоръчителната доза при деца на 2-годишна възраст до под 18 години, с тегло от 10 до 40 kg е показана в долната таблица.

Тегло (kg)	Доза (обем)
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)

В Ден 1 препоръчителната доза се прилага два пъти.

След Ден 1 препоръчителната доза се прилага веднъж дневно.

За деца с тегло > 40 kg се препоръчва да се използва Noxafil таблетки, ако децата могат да гълтат цели таблетки.

Продължителността на лечението зависи от вида на инфекцията или от продължителността на периода, в който имунната система е отслабена и може да бъде индивидуално променена от лекаря. Не променяйте дозата или схемата на лечение, преди да се консултирате с лекаря, който е предписал това лекарство.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Noxafil

Ако мислите, че Вие или Вашето дете може да сте приели повече, отколкото трябва Noxafil, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в болницата.

Ако сте пропуснали да приемете Noxafil

- Ако сте пропуснали доза, вземете я или я дайте на Вашето дете веднага щом си спомните.
- Обаче, ако вече е станало време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – Вие или Вашето дете може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- гадене или повръщане, диария
- признаци за проблеми с черния дроб, които включват пожълтяване на кожата или склерите на очите, необичайно тъмна урина или светли изпражнения, прилошаване без причина, стомашни проблеми, загуба на апетит или необичайна умора или слабост, кръвни тестове, които показват повишени нива на ензимите в черния дроб
- алергична реакция

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: следните може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовите Ви възприятия
- киселини в стомаха (усещане за парене в областта на гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“ в кръвта, вид бели кръвни клетки (неутропения) – възможно е това да Ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяване, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

Нечести: следните може да засегнат до 1 на 100 души

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замаяване, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)
- неравномерен сърдечен ритъм – отразен в диаграмата, отчитаща сърдечната дейност (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане

- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) – това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, която е с различен цвят от обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кръвене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор
- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено виждане, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кръвене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство за подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка
- оригване
- чувство на паника

Редки: следните може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и хрипки с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето
- нарушения на кръвта, такива като необичайно кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване
- тежки алергични реакции, включително разпространени обриви с мехури и лющене на кожата
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм с внезапна смърт
- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката

- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, остър запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромбозна тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- някои пациенти съобщават също за чувство на обърканост след приложение на Noxafil.

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите лекарствени реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Noxafil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата или разтворителя в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Вижте инструкциите за употреба в брошурата за правилното изхвърляне на останалата част от лекарството.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Noxafil

Активното вещество е позаконазол. Стомашно-устойчивият прах за перорална суспензия във всяко саше за еднократна употреба е почти бял до жълт, съдържащ 300 mg позаконазол.

Другата съставка е: хипромелоза ацетат сукцинат.

Разтворителят съдържа следните съставки: пречистена вода, глицерол (E422), метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, лимонена киселина, безводна (E330), ксантанова гума (E415), натриев цитрат (E331), захарин натрий (E954), микрокристална целулоза и кармелоза натрий, карагенан, калциев сулфат, тринатриев фосфат (E407), сорбитолов разтвор (E420), калиев сорбат (E202), аромат на горски плодове, цитрус, сладък (съдържащ пропиленгликол (E1520), вода, естествен и изкуствен аромат), емулсия против разпенване (Af) (съдържаща пропиленгликол (E1521), октаметил циклотетрасилоксан, декаметилциклопентасилоксан и поли(окси-1,2-етанедиол), алфа-(1-оксооктадецил)-омега-хидрокси).

Как изглежда Noxafil и какво съдържа опаковката

Noxafil стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия се предлага като опаковка, съдържаща:

Опаковка 1: Комплектът съдържа 8 защитени от деца сашета за еднократна употреба (PET/алуминий/LLDPE), две от 3 ml (зелени) спринцовки с назъбен връх, две от 10 ml (сини) спринцовки с назъбен връх, 2 смесителни чашки, една бутилка (HDPE) от 473 ml с разтворител с полипропиленова (PP) капачка с индукционно запечатана обкатка и един адаптер за бутилка за бутилката с разтворител.

Опаковка 2: Кутия с шест от 3 ml (зелени) и шест от 10 ml (сини) спринцовки с назъбен връх.

Всяко саше за еднократна употреба съдържа 300 mg позаконазол, който се разтваря в 9 ml разтворител, за да се получат общо 10 ml суспензия с крайна концентрация приблизително 30 mg на ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpcos_belux@msd.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
dpcos_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 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@msd.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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

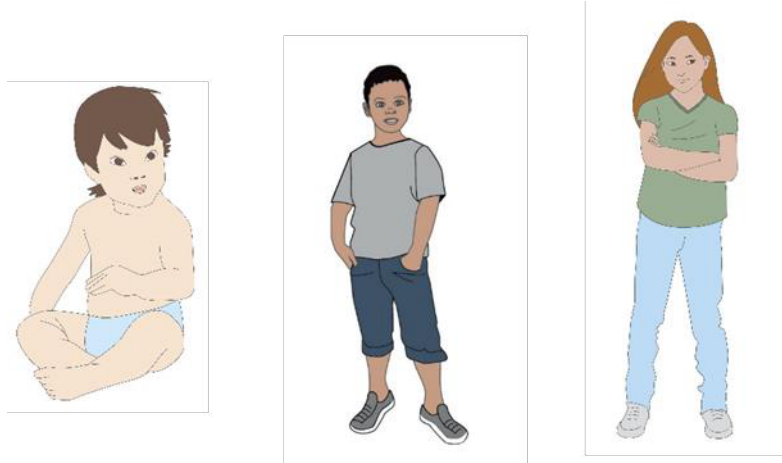
Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба

Noxafil 300 mg стомашно-устойчив прах и разтворител за перорална суспензия позаконазол (posaconazole)

Инструкции за употреба за полагащите грижи за малки деца и деца



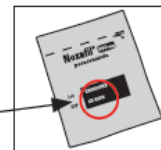
- **Трябва да сте сигурни, че сте прочели и разбрали тези инструкции за употреба.**
- **Носете тази брошура когато посещавате лекаря на Вашето дете.**

Преди да започнете

- Преди да започнете, трябва да сте сигурни, че сте прочели и разбрали всичко в тези инструкции. Те може да се различават от тези, за лекарствата, които сте използвали преди.
- Важно е много внимателно да правите всички измервания.
- Преди да дадете Noxafil, проверете срока на годност, отбелязан на 3 различни места. Срокът на годност е отпечатан на кутията (Фигура 1), на сашетата Noxafil (Фигура 2), и разтворителя (Фигура 3).
- Не отваряйте сашетата Noxafil докато не сте готови да смесите дозата.



Фигура
1



Фигура
2



Фигура
3

Забележка: Ако имате въпроси, говорете с Вашия лекар или фармацевт.


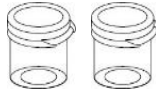

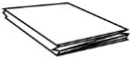


Преди да започнете

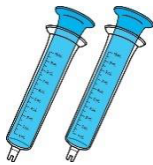
- Количеството Noxafil зависи от телесното тегло на Вашето дете. Вашият лекар ще Ви каже точната доза, която да дадете на Вашето дете. Спазвайте часовете за преглед при лекаря, за да получите нова информация за дозирането на лекарството с израстването на Вашето дете.
- Тази брошура Ви предоставя информация как да:
 - Пригответе Noxafil в течна форма
 - Измерите правилната доза, като използвате перорална спринцовка
 - Давате Noxafil на Вашето дете
 - Почиствате

Забележка: Настанете Вашето дете на безопасно място. Ще се нуждаете от двете си ръце, за да пригответе Noxafil. Измийте ръцете си със сапун и вода преди да пригответе Noxafil.

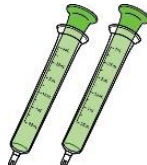
Забележка преди да добавите Noxafil: Уверете се, че Вие и Вашето дете сте готови. Ако не използвате Noxafil в рамките на **30 минути**, трябва да го изхвърлите и да започнете отново.

Съдържание на комплекта

- Картонена опаковка 
- 2 смесителни чашки 
- Инструкции за употреба (тази брошура)
- 8 сашета Noxafil прах 
- Листовка 
- Адаптер за бутилка 
- 4 спринцовки (показани по-долу)
- Бутилка с разтворител за употреба с Noxafil 



2 сини (10 ml) спринцовки



2 зелени (3 ml) спринцовки

Комплектът съдържа допълнителна чашка и комплект спринцовки, в случай, че едната се изгуби или повреди.

Не употребявайте повредени чашки или спринцовки.

Запознайте се с пероралните спринцовки



- Преди да пригответе доза, разгледайте частите на спринцовката и как да ги използвате.
 - Ако имате въпроси относно измерването със спринцовка, говорете с Вашия лекар или фармацевт.
 - Уверете се, че буталото е натиснато докрай към цилиндъра преди да започнете да измервате дозата.
- Намерете числото на мерителната скала, което съответства на количеството разтворител или Noxafil, от което се нуждаете.
 - Уверете се, че следвате указанията в тази брошура да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката. **Въздушните мехурчета могат да повлияят на количеството лекарство, което детето приема.**

Стъпка 1. Пригответе разтворителя

Забележка: Noxafil трябва да се приготви като се използва разтворителя.

Не смесвайте Noxafil с мляко, сок или вода.

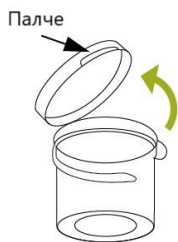


Когато използвате разтворителя за пръв път:

- Отворете бутилката и отстранете предпазния уплътнител. При необходимост използвайте ножици.
- Поставете адаптера за бутилка върху бутилката с малкия отвор сочещ нагоре.
- **Натиснете адаптера за бутилката докрай.**
- Веднъж поставен, адаптерът за бутилка остава в бутилката.
- Върнете капачката върху бутилката.

Стъпка 2. Съберете всичките си принадлежности и ги поставете върху чиста повърхност

Забележка: Настанете Вашето дете на безопасно място. Ще се нуждаете от двете си ръце, за да пригответе Noxafil. Измийте ръцете си със сапун и вода преди да пригответе Noxafil.



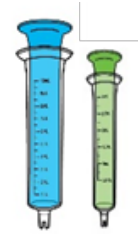
1 смесителна чашка
(Отворете капака на смесителната чашка като използвате палчето.)



1 саше Noxafil прах



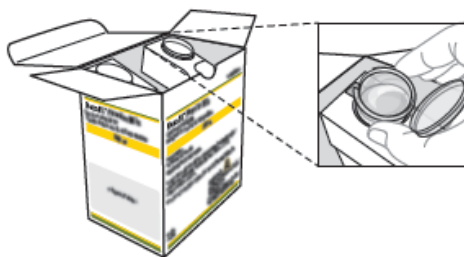
Разтворител



1 синя спринцовка и 1 зелена спринцовка
(Пригответе по 1 от всяка, но може да използвате само 1, в зависимост от дозата.)



Ножици
(не са включени в комплекта: използвайте остър домакински уред или кухненски ножици)

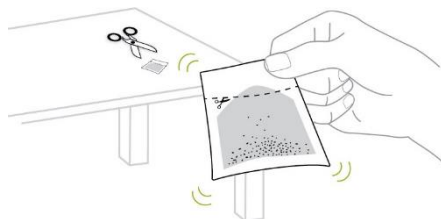


В опаковката Noxafil има поставка за смесителната чашка, за да улесни наклоняването на чашката когато измервате дозата.

Стъпка 3. Добавете Noxafil в смесителната чашка

Забележка преди да добавите Noxafil:

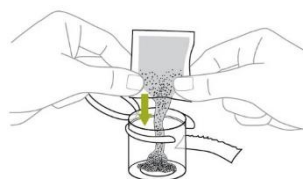
Уверете се, че Вие и Вашето дете сте готови. Ако не използвате Noxafil в рамките на **30 минути**, трябва да го изхвърлите и да започнете отново.



Фигура 1

- Вземете **1 саше Noxafil** и разклатете праха към дъното на сашето. (Фигура 1)

- Срежете сашето по пунктираната линия и изсипете цялото количество прах в смесителната чашка. Уверете се, че сашето е напълно празно. (Фигура 2)



Фигура 2

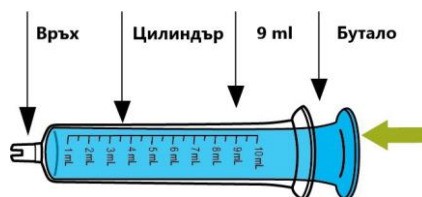
Стъпка 4. Разклатете бутилката с разтворител



- Разклащайте разтворителя добре всеки път когато приготвяте Noxafil.

Стъпка 5. Напълнете синята спринцовка с 9 ml от разтворителя

- Натиснете буталото на **синята** спринцовка към **цилиндъра** на спринцовката докрай.
- Свалете капачката от бутилката с разтворител.
- Натиснете назъбения връх на спринцовката към адаптера на бутилката.
- С прикрепената към бутилката спринцовка, обърнете бутилката и спринцовката надолу. С другата си ръка, изтеглете назад буталото, за да изтеглите разтворителя в спринцовката.
- Спрете, когато стигнете до линията 9 ml.
- Изправете бутилката и извадете спринцовката, за да проверите какво сте измерили.

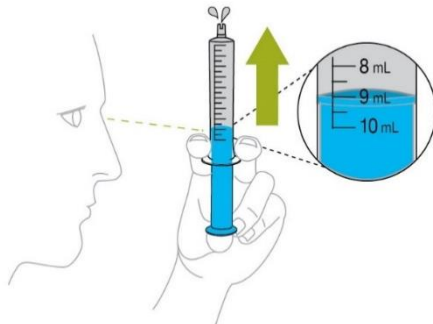


Стъпка 6. Проверете за въздушни мехурчета

- Дръжте спринцовката с назъбения връх нагоре. Почукайте я с пръст, за да се съберат въздушните мехурчета в горната ѝ част.
- Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха. (Фигура 1)



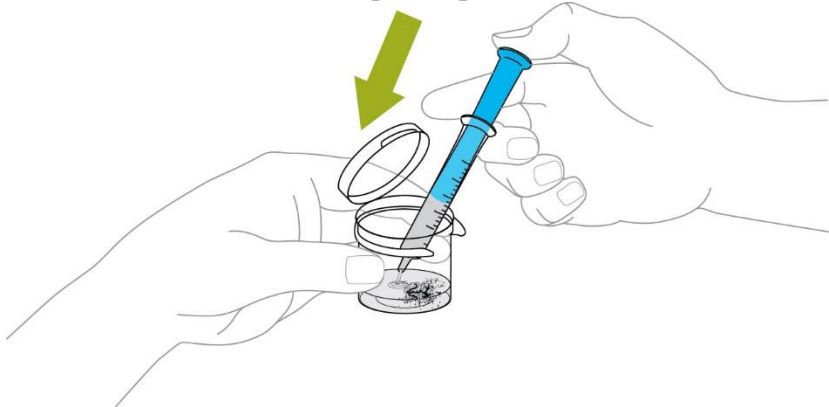
Фигура 1



- Проверете отново количеството разтворител в спринцовката. Ако е по-малко от 9 ml, прикрепете назъбения връх отново към адаптера и издърпайте назад буталото, докато стигнете маркировката с 9 ml. (Фигура 2)

Фигура 2

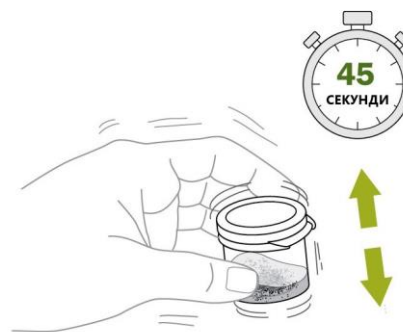
Стъпка 7. Добавете 9 ml от разтворителя към Noxafil



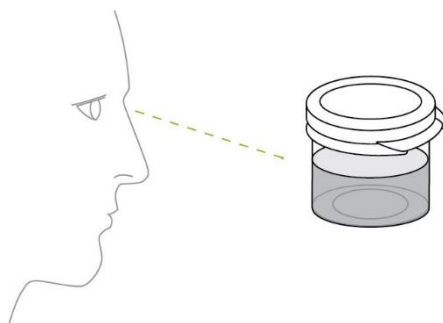
- Добавете 9 ml от разтворителя към Noxafil прах в смесителната чашка като натиснете буталото докрай.

Стъпка 8. Смесете Noxafil

- Затворете капака на смесителната чашка с щракване.
- Разклатете енергично смесителната чашка за 45 секунди, за да смесите Noxafil. (Фигура 1)



Фигура 1



- Проверете, за да се уверите, че прахът е смесен. Ако не е смесен, разклатете смесителната чашка още малко. Noxafil трябва да изглежда мътен и без бучки. (Фигура 2)

Фигура 2

Стъпка 9. Проверете Вашата рецепта

- Използвайте количеството доза в 'ml', предписана от лекаря.

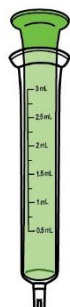
Забележка: Запомнете, че дозата може да се променя всеки път, когато отидете при лекаря, затова се уверете, че имате цялата последна информация. Трябва да сте сигурни, че спазвате часовете за преглед при Вашия лекар, за да може Вашето дете да получи правилната доза.

Стъпка 10. Изберете необходимата Ви спринцовка

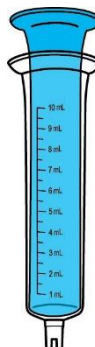
Забележка: Използвайте **само** спринцовките, предоставени в комплекта.

Изберете правилната спринцовка за дозата на Вашето дете:

За 1 ml
до 3 ml
Зелена



За 3 ml
до 10 ml
Синя



- След това намерете маркировката за милилитрите върху спринцовката, които отговарят на дозата на Вашето дете.

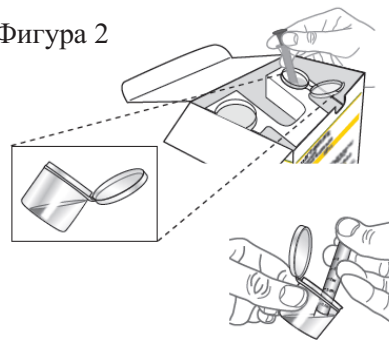
Стъпка 11. Измерете Noxafil

- Натиснете буталото на дозиращата спринцовка докрай. (Фигура 1)
- Наклонете чашката с ръка или използвайте поставката за смесителната чашка в опаковката Noxafil. (Фигура 2)
- Сложете назъбения край на дозиращата спринцовка в най-ниската част на чашката с Noxafil и изтеглете назад буталото. (Фигура 3)
- Спрете, когато стигнете до линията, отговаряща на предписаната доза.



Фигура 1

Фигура 2



Фигура 3

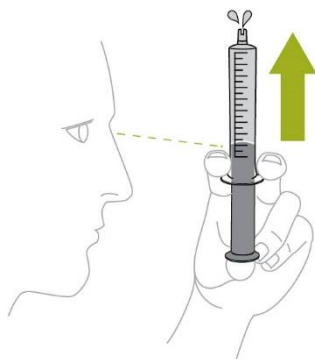
Забележка: Няма да използвате цялото количество Noxafil. В смесителната чашка ще остане някакво количество.

Стъпка 12. Проверете за въздушни мехурчета

- Дръжте спринцовката с назъбения връх нагоре. Почукайте я с пръст, за да изкарате въздушните мехурчета.
- Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха. (Фигура 1)



Фигура 1



Фигура 2

- Проверете отново количеството Noxafil в спринцовката. Ако е по-малко от предписаната доза, сложете назъбения връх на спринцовката обратно в смесителната чашка с Noxafil и издърпайте назад буталото, докато стигнете маркировката с правилната доза. (Фигура 2)

Стъпка 13. Дайте Noxafil на Вашето дете

- Внимателно сложете спринцовката в устата на Вашето дете, така че назъбеният връх да докосне вътрешната страна на бузата.



- Бавно натиснете буталото, за да дадете дозата Noxafil. Важно е Вашето дете да приеме цялата доза (малък остатък в назъбения връх на спринцовката е приемлив).

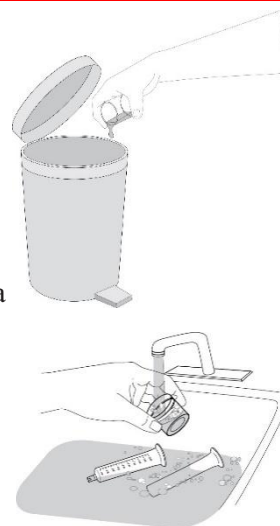
Забележка:

- Ако Вашето дете повърне или изплюе цялата доза в рамките на 15 минути от приема на Noxafil, дозата може да се повтори веднъж. Уведомете Вашия лекар или фармацевт ако това се случи.
- Използвайте само разтворителя от комплекта. Не смесвайте Noxafil с мляко, сок или вода.

Стъпка 14. Почистете чашката и спринцовките

Забележка: Спринцовките и смесителните чашки са за многократна употреба. Не изхвърляйте осигурените спринцовки и смесителните чашки, докато не използвате всички сашета Noxafil. Ако спринцовките не могат да се измият и използват отново, в опаковка 2 са осигурени допълнителни спринцовки.

- Изсипете останалата част Noxafil от смесителната чашка в контейнера за битови отпадъци. **Не го изливайте в мивката.**
- Извадете буталата на всички използвани спринцовки.
- Измийте на ръка спринцовките, буталата и смесителната чашка с топла вода и препарат за миене на съдове. **Не мийте в съдомиялна.**
- Изплакнете с вода и оставете да изсъхнат.
- Сложете всичко на чисто и сухо място.



Стъпка 15. След като всички сашета Noxafil са използвани

- След като сте използвали последното саше Noxafil в тази опаковка, в бутилката ще Ви е останал разтворител. Изхвърлете останалият разтвор и всички компоненти от комплекта.