

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Noxafil 40 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 40 mg af posakónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í hverjum 5 ml af dreifu.

Lyfið inniheldur 10 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum 5 ml af dreifu.

Lyfið inniheldur allt að 1,25 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 5 ml af dreifu.

Lyfið inniheldur allt að 24,75 mg af própýlengýkóli (E1520) í hverjum 5 ml af dreifu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Hvít dreifa

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Noxafil mixtúra, dreifa er ætluð til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1):

- Ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfótericíni B eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola þessi lyf ekki;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfótericíni B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfótericín B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki ítrakónazól;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfótericíni B, ítrakónazóli eða flúkónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;
- Hvítsveppasýking í munni og koki: sem fyrsti valkostur hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm eða sem eru ónæmisskertir, þegar gert er ráð fyrir lítilli svörun við útvortis meðferð.

Skilgreiningin á því að svara ekki meðferð er versnun á sýkingu eða engin batamerki eftir að minnsta 7 daga fyrri meðferðarskammta af virku sveppalyfi.

Noxafil mixtúra, dreifa er einnig ætluð sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingum:

- Sjúklingum sem fá lyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes) með það að markmiði að ná fram sjúkdómshléi, og sem búast má við að leiði til viðvarandi daufkyrningafæðar og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar;
- Sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) og fá háskammta ónæmisbælandi meðferð við hýsilssótt (graft versus host disease) og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Vísað er í samantekt á eiginleikum Noxafil innrennslisþykkis, lausnar og magasýruþolinna taflna varðandi notkun í frummeðferð við ífarandi aspergillosis.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð sveppasýkinga eða reynslu af stuðningsmeðferð hjá sjúklingum í mikilli áhættu þar sem posakónazól er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar.

Ekki má skipta á milli Noxafil mixtúru, dreifu og Noxafil taflna eða Noxafil magsýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu

Noxafil mixtúra, dreifa er eingöngu ætluð fyrir fullorðna (≥ 18 ára). Annað lyfjaform (Noxafil magsýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa) er fánlegt fyrir börn frá 2 ára aldri til yngri en 18 ára.

Lyfjaforminu mixtúra, dreifa má ekki skipta út fyrir annað hvort töflur eða magsýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu og öfugt vegna mismunar á tíðni skammta, lyfjagjöf með mat og plasmabéttni lyfsins. Því skal fylgja sérstökum skammtaleiðbeiningum fyrir hvert lyfjaform fyrir sig.

Skammtar

Noxafil fæst einnig sem 100 mg magsýruþolnar töflur, 300 mg innrennslisþykkni, lausn og 300 mg magsýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa. Meiri útsetning í plasma næst yfirleitt við notkun Noxafil taflna en mixtúru, dreifu, bæði þegar þær eru teknar með fæðu og fastandi. Þess vegna eru töflurnar ákjósanlegra lyfjaform en mixtúra, dreifa til að ná kjörplasmabéttni.

Ráðlagðir skammtar eru sýndir í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar fyrir fullorðna í samræmi við ábendingu

| Ábending | Skammtur og meðferðarlengd (Sjá kafla 5.2) |
|--|---|
| Þrálátar ífarandi sveppasýkingar (IFI)/Sjúklingar með þrálátar ífarandi sveppasýkingar sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1 st line therapy) | 200 mg (5 ml) fjórum sinnum á dag. Einnig mega sjúklingar sem þola máltíð eða fæðuuppbót taka 400 mg (10 ml) tvisvar á dag með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppbót. Meðferðarlengd fer eftir alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, bata eftir ónæmisbælingu og klínískri svörun. |
| Hvítsveppasýking í munni og koki | Hleðsluskammtur er 200 mg (5 ml) einu sinni á dag fyrsta daginn, síðan 100 mg (2,5 ml) einu sinni á dag í 13 daga. Noxafil á að gefa með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppbót ef sjúklingur þolir ekki mat til að auka frásog eftir inntöku og til að tryggja nægilega þéttni lyfsins í blóði. |
| Fyrirbyggjandi gegn ífarandi sveppasýkingum | 200 mg (5 ml) þrisvar á dag. Noxafil á að gefa með eða strax eftir máltíð eða fæðuuppbót ef sjúklingur þolir ekki mat til að auka frásog eftir inntöku og til að tryggja nægilega þéttni lyfsins í blóði. Meðferðarlengd byggist á bata eftir daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Noxafil nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkyrningafæðar og halda henni áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 500 frumur/mm ³ . |

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi er ekki talin hafa áhrif á lyfjahvörf posakónazóls og engar skammtabreytingar eru ráðlagðar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um áhrif skertrar lifrarstarfsemi (þ.m.t. Child-Pugh C flokkun á langvinnum lifrarsjúkdómum) á lyfjahvörf posakónazóls sýna aukna þéttni í plasma miðað við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi en benda ekki til að breyta þurfi skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlegt er að gæta varúðar vegna hugsanlegrar aukinnar útsetningar í plasma.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posakónazóls mixtúru, dreifu hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Tvö önnur lyfjaform til inntöku, Noxafil magasýruþolið mixtúrduft og leysir, dreifa og Noxafil töflur, eru fánleg fyrir börn.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Mixtúruna verður að hrista vel fyrir notkun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf CYP3A4 hvarfefna terfenadíns, astemizóls, cisapríðs, pímozíðs, halofantríns eða kínidíns þar sem það getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og örsjaldan torsades de pointes (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliða gjöf HMG-CoA redúktasa hemlanna simvastatíns, lovastatíns og atorvastatíns (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf í upphafi meðferðar og meðan skammtaaðlögun stendur yfir með venetoclaxi hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (Chronic Lymphocytic Leukaemia) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um krossofnæmi milli posakónazóls og annarra azólsveppalyfja. Gæta skal varúðar þegar posakónazóli er ávísað handa sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azól-lyfjum.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá áhrifum á lifur (t.d. litlar eða miðlungi miklar hækkunir á ALAT, ASAT, alkálifosfatasa, heildar bilirúbíni og/eða klínísk lifrabólga) meðan á meðferð með posakónazóli stóð. Hækkun á niðurstöðum lifrarprófa gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt og í sumum tilvikum urðu þessi gildi aftur eðlileg án þess að meðferð væri hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegri áhrifum á lifur, sem hafa leitt til dauða.

Gæta skal varúðar við notkun posakónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem takmörkuð klínísk reynsla er af notkun þess og vegna þess að plasmabéttni posakónazóls getur hugsanlega verið hærrí hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum rannsókna á rannsóknarstofu (sérstaklega varðandi lifrarpróf og bílibrúbín). Íhuga skal að hætta notkun posakónazóls ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc lenging

Sum azóllyf hafa tengst lengingu á QTc bili. Posakónazól má ekki gefa með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og vitað er að valda lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.3 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið sjúklingum með kvilla/ástand sem veldur hjartsláttartruflunum svo sem:

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTcbili
 - Hjartavöðkvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
 - Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
 - Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
 - Samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QTcbil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).
- Fylgjast skal með og leiðréttá eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumþéttni, áður en meðferð með posakónazóli hefst og meðan á henni stendur.

Lyfjamilliverkanir

Posakónazól er CYP3A4 hemill og ætti einungis að nota það við sérstakar aðstæður meðan á meðferð stendur með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Mídazólám og önnur benzodíazepín

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn og hugsanlegri öndunarbælingu við samhliða gjöf posakónazóls og hvers konar benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. mídazólám, tríazólám, alprazólám) ætti einungis að íhuga gjöf ef brýna nauðsyn ber til. Íhuga skal að aðlaga skammta benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun vinkristíns

Samhliða gjöf azólsveppalyfja, þ.m.t. posakónazól, og vinkristíns hefur verið tengd eiturverkun á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum m.a. flogum, úttaugakvilla, heilkenni ofseytingar þvagstemmaþvaka (SIADH; *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) og garnalömunarstíflu. Eingöngu má gefa sjúklingum sem fá vinka alkaloíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun venetoclax

Samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla, þ.m.t. posakónazóls og CYP3A4 hvarfefnisins venetoclax getur aukið eiturverkanir af völdum venetoclax og þar með talið hættu á æxlislysuheilkenni (tumor lysis syndrome) og dauftykningafæð (sjá kafla 4.3 og 4.5). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax fyrir ítarlegri upplýsingar.

Rífamýcín sýklalyf (rífampicín, rífabútín), ákveðin flogaveikilyf (fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal, primidón) og efavírenz og címetidín

Posakónazólþéttni getur lækkað verulega í samsetningu með þessum lyfjum; því skal forðast notkun samhliða posakónazóli nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

Meltingartruflanir

Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum með slæmar meltingartruflanir (t.d. slæman niðurgang). Fylgjast skal náið með sjúklingum með slæman niðurgang eða uppköst með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Glúkósi

Lyfið inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í hverjum 5 ml af dreifu. Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Natríumbensóat

Lyfið inniheldur 10 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum 5 ml af dreifu.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur allt að 1,25 mg af bensýlalkóhóli í hverum 5 ml af dreifu. Bensýlalkóhól getur valdið bráðaofnæmislíkum viðbrögðum.

Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur allt að 24,75 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverjum 5 ml af dreifu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á posakónazól

Posakónazól umbrotnar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) útlæði *in vitro*. Því geta hemlar (t.d. verapamíl, cíklósporín, kínidín, klaritrómýcín, erytrómýcín o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rifampicín, rífabútín, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkad eða lækkad plasmáþéttni posakónazóls.

Rífabútín

Rífabútín (300 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} (hámarksþéttni í plasma) og minnkaði AUC (flatarmál undir blóðþéttiferli-tímaferli) fyrir posakónazól í 57% og 51%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns og svipaðra virkja (t.d. rifampicín) nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan. Sjá einnig aftar varðandi áhrif posakónazóls á plasmáþéttni rífabútíns.

Efavírenz

Efavírenz (400 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} posakónazóls um 45% og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 50%. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og efavírenz nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Fosamprenavír

Samhliða notkun fosamprenavírs og posakónazóls getur leitt til lækkunar á plasmáþéttni posakónazóls. Ef þörf er á samhliða gjöf skal hafa náíð eftirlit með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga. Endurteknir skammtar af fosamprenavír (700 mg tvisvar á dag í 10 daga) lækkuðu C_{max} fyrir posakónazól mixtúru, dreifu um 21% og minnkuðu AUC um 23% (200 mg einu sinni á dag fyrsta daginn, 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi, síðan 400 mg tvisvar á dag í 8 daga). Áhrif posakónazóls á þéttni fosamprenavírs þegar fosamprenavír er gefið samhliða rítónavíri eru ekki þekkt.

Fenýtoín

Fenýtoín (200 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 41% og 50%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og fenýtóíns og svipaðra virkja (t.d. karbamazepín, fenobarbital, primidón) nema ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

H₂ viðtaka blokkar og prótónpumpuhemlar

Plasmáþéttni posakónazóls (C_{max} og AUC) minnkaði um 39% þegar posakónazól var gefið ásamt címetidíni (400 mg tvisvar á dag) vegna minnkaðs frásogs hugsanlega sem afleiðing af minnkaðri myndun á magasýru. Forðast skal samhliða gjöf posakónazóls og H₂ viðtaka blokka ef hægt er. Á svipaðan hátt lækkaði meðalgildi C_{max} um 46% og AUC um 32% þegar 400 mg af posakónazóli var gefið ásamt esomeprazóli (40 mg á dag) samanborið við gjöf posakónazóls 400 mg, eingöngu. Forðast skal samhliða gjöf posakónazóls og prótónpumpuhemla eins og kostur er.

Fæða

Frásög posakónazóls eykst marktækt við neyslu fæðu (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif posakónazóls á önnur lyf

Posakónazól er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliða gjöf posakónazóls og CYP3A4 hvarfefna getur leitt til mikillar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum eins og fram kemur aftar varðandi áhrif á tacrolimus, sirolimus, atazanavír og mídazólám. Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru í bláæð og hugsanlega getur þurft að minnka skammt CYP3A4 hvarfefnisins. Ef posakónazól er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem eru gefin til inntöku, og þar sem aukin plasmabéttni getur tengst óásættanlegum aukaverkunum, skal fylgjast vandlega með plasmabéttni CYP3A4 hvarfefnisins og/eða aukaverkunum og breyta skammtinum eftir þörfum. Nokkrar af milliverkanarannsóknunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum þar sem útsetning fyrir posakónazóli var meiri en hjá sjúklingum miðað við sömu skammta. Áhrif posakónazóls á CYP3A4 hvarfefni hjá sjúklingum geta hugsanlega verið heldur minni en áhrif sem sjást hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, einnig er gert ráð fyrir breytilegum áhrifum milli sjúklinga vegna mismunandi útsetningar fyrir posakónazóli hjá sjúklingum. Einnig geta áhrif samhliðagjafar posakónazóls á plasmabéttni CYP3A4 hvarfefna verið breytileg hjá sama sjúklingi, nema ef posakónazól er eingöngu gefið á staðlaðan hátt með mat, vegna þeirra miklu áhrifa sem fæða hefur á útsetningu fyrir posakónazóli (sjá kafla 5.2).

Terfenadín, astemizól, cisapríð, pimozið, halofantrín og kínidín (CYP3A4 hvarfefni)

Ekki má gefa posakónazól samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, pimoziði, halofantríni eða kínidíni. Gjöf samhliða getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes (sjá kafla 4.3).

Ergotalkalóíðar

Posakónazól getur hækkað plasmabéttni ergotalkalóíða (ergotamíns og tvíhýdróergotamíns), sem getur valdið korndrjólæitrún (ergotism). Posakónazól og ergotalkalóíða má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, lovastatín og atorvastatín)

Posakónazól getur hækkað verulega plasmabéttni HMG-CoA redúktasahemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Meðferð með þessum HMG-CoA redúktasahemlum skal stöðva meðan á meðferð með posakónazóli stendur þar sem hækkun á béttni þess hefur tengst rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

Vinka alkalóíðar

Flestir vinka alkalóíðar (t.d. vinkristín og vinblastín) eru hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Posakónazól getur aukið plasmabéttni vinka alkalóíða sem getur valdið eituverkunum á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum. Þess vegna má eingöngu gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði.

Rífabútín

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir rífabútín um 31% og 72%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá einnig framar varðandi áhrif rífabútíns á plasmabéttni posakónazóls). Ef þessi lyf eru gefin samhliða er ráðlegt að fylgjast vandlega með heildarfjölda blóðfrumna (full blood counts) og aukaverkunum sem tengjast hækkaðri béttni rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu).

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í stökum skammti) að meðaltali 6,7föld og 8,9föld (á bilinu 3,1 til 17,5föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posakónazóls á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna þess hversu útsetning fyrir posakónazóli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posakónazól sé gefið

samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitnið er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posakónazóli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Þéttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posakónazóli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmtum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og AUC breytist þegar posakónazól er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarþéttni. Þess vegna skal stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náið með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Cíklósporín

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af cíklósporíni, hækkaði posakónazól, mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag þéttni cíklósporíns það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á cíklósporínþéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posakónazóli hjá sjúklingum sem eru á cíklósporínmeðferð á að minnka skammt cíklósporíns (t.d. í um það bil þrjá fjórðu af þeim skammti sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni cíklósporíns meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posakónazólmeðferð er hætt á að breyta cíklósporín skammtinn eftir þörfum.

Takrolimus

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir takrolimus (0,05 mg/kg líkamsþyngdar stakur skammtur) um 121% og 358%, talið í sömu röð. Í rannsóknum á klínískri virkni var tilkynnt um klínískt marktækar milliverkanir sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og/eða stöðvunar á meðferð með posakónazóli. Þegar meðferð með posakónazóli er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá takrolimus, skal minnka skammt takrolimus (t.d í u.þ.b. þriðjung af núverandi skammti). Eftir það skal fylgjast vel með blóðþéttni takrolimus meðan á samhliðanotkun stendur og þegar meðferð með posakónazóli er hætt og breyta á skammti takrolimus eftir þörfum.

HIV próteasahemlar

Þar sem HIV próteasahemlar eru hvarfefni CYP3A4, er gert ráð fyrir að posakónazól muni hækka plasmáþéttni þessara andretróveirulyfja. Eftir gjöf posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs (300 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 2,6falt og 3,7falt (á bilinu 1,2 til 26falt), talið í sömu röð. Eftir gjöf posakónazóls mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs og ritonavírs (300/100 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 1,5falt og 2,5falt (á bilinu 0,9 til 4,1falt), talið í sömu röð. Viðbót posakónazóls við meðferð með atazanavíri eða meðferð með atazanavíri ásamt ritonavíri tengdist hækkun á plasmáþéttni bilirúbíns. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum og eiturverkunum sem tengjast andretróveirulyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 meðan posakónazól er gefið samhliða.

Mídazólami og önnur benzodíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) útsetningu (AUC) fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð (0,05 mg/kg) um 83%. Í annarri rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð (0,4 mg í stökum skammti) að meðaltali 1,3- og 4,6-falt (á bilinu 1,7 til 6,4-falt), talið í sömu röð, eftir endurtekna skammta af posakónazóli (200 mg tvisvar á dag í 7 daga). Posakónazól mixtúra, dreifa 400 mg tvisvar á dag í 7 daga jók C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð 1,6 og 6,2-falt (á bilinu 1,6 til 7,6-falt), talið í sömu röð, þegar það var gefið til inntöku (2 mg stakur skammtur til inntöku). Posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg eða 400 mg) jók auk þess meðalokahelmingunartími mídazólams úr u.þ.b. 3-4 klst. í 8-10 klst. meðan þessi lyf voru gefin samhliða. Vegna hættu á að slæving dragist á langinn er mælt með að hugleiða breytingu á skömmtum þegar posakónazól er gefið samhliða benzodíazepínulyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. mídazólami, tríazólami, alprazólami) (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. diltiazem, verapamil, nifedipín, nisoldipín)

Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með tilliti til aukaverkana og eiturverkana sem tengjast kalsíumgangalokum þegar posakónazól er gefið samhliða. Hugsanlega getur þurft að breyta skammti kalsíumgangaloka.

Digoxín

Gjöf annarra azólyfja hefur tengst hækkun á digoxínþéttni. Þess vegna gæti posakónazól hækkað plasmáþéttni digoxíns og skal því fylgjast með digoxínþéttni þegar meðferð með posakónazóli er hafin eða hætt.

Súlfonýlúrealyf

Glúkósapéttni lækkaði hjá sumum heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar glipizíð var gefið samhliða posakónazóli. Ráðlegt er að fylgjast með glúkósapéttni hjá sykursýkissjúklingum.

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakónazóls, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakónazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

Samanborið við gjöf venetoclax 400 mg eingöngu, jók samhliðagjöf 300 mg af posakónazóli, öflugur hemill CYP3A, og venetoclax 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum, C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, talið í sömu röð (sjá kafla 4.3 og 4.4). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun posakónazóls á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Posakónazól má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður vegi augljóslega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Posakónazól skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur verið rannsakað hvort posakónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með posakónazóli hefst.

Frjósemi

Posakónazól hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (sambærilegt við 1,7 falda skömmtunaráætlunina 400 mg tvisvar á sólarhring á grundvelli plasmáþéttni við jafnvægi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (sambærilegt við 2,2 falda skömmtunaráætlunina 400 mg tvisvar á sólarhring). Ekki er klínísk reynsla til að hægt sé að meta áhrif posakónazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem greint hefur verið frá ákveðnum aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfuga o.s.frv.) við notkun posakónazóls, sem hugsanlega geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, er nauðsynlegt að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi posakónazóls mixtúru, dreifu hefur verið metið hjá > 2.400 sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lyfinu voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti og bilirúbínhækkun.

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni*

| | |
|---|---|
| Blóð og eitlar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | daufkyrningafæð blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eosínfíklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), sega-blóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing |
| Ónæmiskerfi Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | ofnæmisviðbrögð ofnæmi |
| Innkirtlar Mjög sjaldgæfar: | vanstarfsemi nýrnahettna, lækkun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism) |
| Efnaskipti og næring Algengar: Sjaldgæfar: | blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnésíumlækkun blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun |
| Geðræn vandamál Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | Óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi |
| Taugakerfi Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar | náladofi, sundl, svefnþrunging, höfuðverkur, bragðskynstruflun krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlið |
| Augu Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar : | þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa tvísýni, sjónsviðseyða |
| Eyru og völundarhús Mjög sjaldgæfar : | heyrnarskerðing |
| Hjarta Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | heilkenni lengingar á QT bili [§] , óeðlilegt hjartalínurit [§] , hjartsláttarónot, hægláttur, aukaslög frá gáttum, hraðsláttur margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep |

| | |
|--|---|
| Æðar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | háþrýstingur lágþrýstingur, æðabólga lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar: | hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleuritic pain), hraðöndun lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga |
| Meltingarfæri Mjög algengar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | ógleði uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi brisbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni blæðing í meltingarfærum, garnastífla |
| Lifur og gall Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hækkuð gildi lifrarprófa (ALThækkun, ASThækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalískos fosfataasa, GGThækkun) skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturverkanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis) |
| Húð og undirhúð Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | útbrot, kláði sáramyndun í munni, skalli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot |
| Stoðkerfi og bandvefur Sjaldgæfar: | bakverkur, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, verkur í útlím |
| Nýru og þvægfæri Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar : | bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatíníns í blóði nýrnapiplablóðsýring, millivefsbólga í nýrum |
| Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar : Mjög sjaldgæfar : | truflanir á tíðablæðingum verkur í brjóstum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hiti, þróttleysi, þreyta bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, slímhúðarbólga bjúgur í tungu, bjúgur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar: | breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa |

*Byggt á aukaverkunum sem komu fram með mixtúru, dreifu, magasýrupólnum töflum, innrennslisþykki, lausn og magasýrupólnu mixtúruþufti og leysi, dreifu.

§Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Við eftirlit með posakónazól mixtúru, dreifu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum lifrarskemmdum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar sem fengu posakónazól mixtúru, dreifu í skömmtum allt að 1.600 mg/dag ekki eftir neinum öðrum aukaverkunum en þeim sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu minni skammta. Ofskömmun fyrir slysi kom fyrir hjá einum sjúklingi sem tók posakónazól mixtúru, dreifu 1.200 mg tvisvar á dag í 3 daga. Rannsakandi tók ekki eftir neinum aukaverkunum.

Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun posakónazóls. Íhuga má stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazolafleiður, ATC flokkur: J02AC04.

Verkunarháttur

Posakónazól hamlar ensíminu lanosteról 14 α -demetylása (CYP51), sem hvetur nauðsynlegt þrep í lífefnamyndun ergosteróls.

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posakónazól er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*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* og *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posakónazól sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posakónazól gegn þessum tegundum.

Eftirfarandi *in vitro* gögn liggja fyrir en klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt. Í eftirlitsrannsókn sem fór fram á árunum 2010-2018 á > 3.000 einangruðum myglusveppum sýndu 90% sveppa sem ekki voru af tegundinni *Aspergillus* eftirfarandi lágmarks heftistyrk (MIC) *in vitro*: gildi fyrir *Mucorales* spp (n=81) var 2 mg/l; gildi fyrir *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) var 2 mg/l; gildi fyrir *Exophiala dermatitidis* (n=15) var 0,5 mg/l og gildi fyrir *Purpureocillium lilacinum* (n=21) var 1 mg/l.

Ónæmi

Klínískt einangraðir sveppir með minnkandi næmi fyrir posakónazóli hafa greinst. Meginverkunarháttur ónæmis eru útskiptingar í markpróteininu CYP51.

Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir *Aspergillus* spp (Epidemiological Cut-off (ECOFF)).

ECOFF gildi fyrir posakónazól sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF gildi:

- *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

Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus* spp. ECOFF gildi jafngilda ekki klínískum næmismörkum.

Næmismörk

EUCAST næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk posakónazóls [næmi (S); ónæmi (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

Eins og er liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um klínísk næmismörk fyrir aðrar tegundir *Candida*.

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

Notkun samsettra sveppalyfjameðferða ætti ekki að minnka verkun, hvorki posakónazóls né annarra meðferða; þó eru eins og er engar klínískar vísbendingar um að samsett meðferð veiti viðbótarávinning.

Samband lyfjahvarfa / lyfhrifa

Í ljós kom fylgni á milli heildarútsettingar lyfja deilt með lágmarks heftistyrk (MIC) (AUC/MIC) og klínískrar niðurstöðu. Markhlutfall fyrir einstaklinga með *Aspergillus* sýkingu var ~200. Það er sérstaklega mikilvægt að reyna að tryggja að hámarksþéttni í plasma náist hjá sjúklingum sem eru sýktir af *Aspergillus* (sjá kafla 4.2 og 5.2 um ráðlagðar skammtaáætlanir og áhrif fæðu á frásog).

Klínísk reynsla

Samantekt á rannsóknum á posakónazól mixtúru, dreifu

Ífarandi aspergillosis

Posakónazól mixtúra, dreifa 800 mg/dag skipt niður í skammta var metið til meðferðar á ifarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem ekki svaraði amfóterícíni B (að meðtöldum lípósómformum) eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir þessum lyfjum í rannsókn á björgunarmeðferð (salvage therapy study) (Rannsókn 0041) án samanburðar. Klínískar niðurstöður voru bornar saman við niðurstöður ytri viðmiðunarhóps sem fenginn var úr afturvirkri greiningu á læknaþýrslum. Ytri viðmiðunarhópurinn samanstóð af 86 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með hefðbundinni meðferð (eins og áður nefnt) aðallega á sama tíma og sama stað og sjúklingarnir sem voru meðhöndlaðir með posakónazóli. Flest af aspergillosis tilvikunum voru talin vera óviðráðanleg fyrir meðferð bæði í posakónazól hópnum (88%) og í ytri viðmiðunarhópnum (79%).

Eins og sýnt er í töflu 3, sást árangursrík svörun (algjör eða nokkur hjöðnun) við lok meðferðar hjá 42% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með posakónazóli samanborið við 26% hjá ytri hópi. Engu að síður var þetta ekki áreiðanleg, slembiröðuð samanburðarrannsókn og verður því að skoða með varúð allan samanburð við ytri viðmiðunarhópinn.

Tafla 3. Heildarvirkni posakónazóls mixtúru, dreifu við lok meðferðar á ífarandi aspergillois samanborið við ytri viðmiðunarhóp

| | Posakónazól mixtúra, dreifa | Ytri viðmiðunarhópur |
|---|--------------------------------|----------------------|
| Heildarsvörun | 45/107 (42%) | 22/86 (26%) |
| Árangur eftir tegundum | | |
| Allar sveppafræðilega staðfestar <i>Aspergillus</i> teg. 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 tegundir

Ellefu af 24 sjúklingum með staðfesta eða líklega fusariosis sýkingu voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 124 daga og í allt að 212 daga. Af átján sjúklingum sem þöldu ekki eða svöruðu ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli, voru sjö sjúklingar flokkaðir sem svarendur.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

Níu af 11 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 268 daga og í allt að 377 daga. Fimm þessara sjúklinga voru með chromoblastomycosis vegna *Fonsecaea pedrosoi* og 4 voru með mycetoma, aðallega vegna *Madurella* tegunda.

Coccidioidomycosis

Ellefu af 16 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri (við lok meðferðar var alger bati eða nokkur hjöðnun á merkjum og einkennum sem voru til staðar við upphafsgildi) með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 296 daga og í allt að 460 daga.

Meðferð á azól-næmri hvítsveppasýkingu í munni og koki (azole-susceptible Oropharyngeal Candidiasis (OPC))

Slembuð, að hluta blind, (evaluator blind) samanburðarrannsókn var gerð hjá HIV-sýktum sjúklingum með azólnæma hvítsveppasýkingu í koki (flestar sjúklinganna sem voru rannsakaðir voru með *C. albicans* einangraðan við upphafsgildi). Aðal breytan fyrir verkun var klínískt árangurshlutfall (skilgreint sem lækning eða framfarir) eftir 14 daga meðferð. Sjúklingar fengu meðferð með posakónazól eða flúkónazól mixtúru (bæði posakónazól og flúkónazól voru gefin á eftirfarandi hátt: 100 mg tvisvar á dag í einn dag, síðan 100 mg einu sinni á dag í 13 daga).

Klínískt svarhlutfall ofannefndrar rannsóknar er sýnt í töflu 4 hér fyrir neðan.

Posakónazól sýndi ekki slakara klínískt árangurshlutfall en flúkónazól á degi 14 sem og 4 vikum eftir lok meðferðar.

Tafla 4. Klínískt árangurshlutfall við hvítsveppasýkingu í munni og koki

| Endapunktur | Posakónazól | Flúkónazól |
|---|-----------------|-----------------|
| Klínískt árangurshlutfall á degi 14 | 91,7% (155/169) | 92,5% (148/160) |
| Klínískt árangurshlutfall 4 vikum eftir lok meðferðar | 68,5% (98/143) | 61,8% (84/136) |

Klínískt árangurshlutfall var skilgreint sem fjöldi tilvika sem voru metin hafa klíníska svörun (lækning eða framfarir) deilt með fjölda tilvika sem voru hæf til greiningar.

Fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum (Rannsóknir 316 og 1899)

Tvær slembaðar samanburðarrannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð voru gerðar hjá sjúklingum í sem voru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

¹ Aðrar minna algengar tegundir eða óþekktar tegundir meðtaldar

Rannsókn 316 var slembuð, tvíblind rannsókn á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól hylki (400 mg einu sinni á dag) hjá sjúklingum sem höfðu fengið ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna og voru með hýsilssótt. Aðalendapunktur verkunar var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar 16 vikum eftir slembival, samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar meðan á meðferð stóð (frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins + 7 dagar). Meirihluti (377/600, [63%]) sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með bráða 2. eða 3. gráðu eða langvinna útbreidda (extensive) hýsilssótt (195/600, [32,5%]) þegar rannsóknin hófst. Meðallengd meðferðar var 80 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 77 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól.

Rannsókn 1899 var slembuð rannsókn, blinduð fyrir matsaðilum (evaluator blinded), á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól dreifu (400 mg einu sinni á dag) eða ítrakónazól mixtúru, lausn (200 mg tvisvar á dag) hjá sjúklingum með daufkyrningafæð sem voru á frumudrepani krabbameinslyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni. Aðalendapunktur verkunar varð tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar á meðferðartímanum samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegar ífarandi sveppasýkingar 100 dögum eftir slembival. Nýgreining bráðs mergfrumuhvítblæðis var algengasti undirliggjandi sjúkdómurinn (435/602, [72%]). Meðallengd meðferðar var 29 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 25 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól/ítrakónazól.

Í báðum rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð var aspergillosis algengasta gegnumbrotssýkingin. Niðurstöður úr báðum rannsóknunum eru í töflum 5 og 6. Tíðni gegnumbrots *Aspergillus* sýkingar var lægri hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með posakónazóli miðað við samanburðarhópinn.

Tafla 5. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a | P-gildi |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi sveppasýkingu | | | |
| Meðferðartímabil^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Ákveðið tímabil^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Tafla 6. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi Apergillosis | | |
| Meðferðartímabil^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Ákveðið tímabil^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlysins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlysins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Í rannsókn 1899 kom í ljós veruleg lækkun á dánartíðni óháð orsök, posakónazóli í vil [POS 49/304 (16%) á móti FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Byggt á Kaplan-Meier mati, voru líkur á lifun í allt að 100 daga eftir slembival marktækt meiri hjá þeim sem fengu posakónazól. Sýnt var fram á þennan ávinning varðandi lifun þegar greiningin var gerð með tilliti til dauðsfalla af hvaða orsök sem var ($p=0,0354$) og jafnframt dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum ($p=0,0209$).

Í rannsókn 316 var heildardánartíðni svipuð (POS, 25%; FLU, 28%), samt sem áður var hlutfall dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum marktækt lægra hjá POShópnum (4/301) samanborið við FLUhópinn (12/299; $P=0,0413$).

Börn

Ekki var hægt að ráðleggja skammta af posakónazól mixtúru, dreifu fyrir börn. Hins vegar hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun annarra lyfjaforma posakónazóls (Noxafil magsýrupolið mixtúrduft og leysir, dreifa; Noxafil innrennslisþykkni, lausn) hjá börnum 2 ára til yngri en 18 ára. Vísað er í samantektir á eiginleikum þeirra fyrir nánari upplýsingar.

Mat á hjartalínuriti

Fjöldi tímajafnaðra hjartalínurita, sem voru tekin á 12 klukkustunda tímabili, fengust fyrir og meðan á gjöf posakónazól mixtúru, dreifu stóð (400 mg tvisvar á dag með fituríkum máltíðum) hjá 173 heilbrigðum sjálfboðaliðum, bæði konum og körlum, á aldrinum 18 til 85 ára. Engar klínískt mikilvægar breytingar frá grunnlínu komu fram á meðallengd QTc bils (Fridericia).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög posakónazóls er að meðaltali t_{max} 3 klst. (eftir fæðuinntöku). Lyfjahvörf posakónazóls eru línuleg eftir einn og marga skammta upp í allt að 800 mg þegar það er tekið með fituríkri máltíð. Engin frekari aukning á útsetningu kom fram við skammta stærri en 800 mg á dag gefið sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum. Á fastandi maga jókst AUC minna en í réttu hlutfalli við skammta stærri en 200 mg. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á fastandi maga, þar sem heildar dagskammti (800 mg) var skipt niður í 200 mg fjórum sinnum á dag samanborið við 400 mg tvisvar á dag, var sýnt fram á 2,6 falda aukningu á áhrifum posakónazóls.

Áhrif fæðu á frásög við inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum

Frásög posakónazóls jókst marktækt þegar posakónazól 400 mg (einu sinni á dag) var gefið með og strax á eftir fituríkri máltíð (~ 50 g af fitu) samanborið við gjöf fyrir máltíð og jókst C_{max} um u.þ.b. 330% og AUC um u.þ.b. um 360%. AUC fyrir posakónazól er um 4 sinnum stærra þegar það er gefið

með fituríkri máltíð (~ 50 g af fitu) og u.þ.b. 2,6 sinnum stærra þegar það er gefið með fitusnauðri máltíð eða fæðubótarefni (14 g af fitu) en á fastandi maga (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Dreifing

Posakónazól frásogast hægt og brotthvarf er hægt með stóru dreifirúmmáli (1.774 lítrar) og er mikið próteinbundið (> 98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

Engin aðalumbrotsefni posakónazóls eru í blóðrásinni og ólíklegt er að þéttni þess breytist við hömlun CYP450 ensíma. Af umbrotsefnum í blóðrásinni er meirihlutinn glúkúróníðtengingar posakónazóls og aðeins minni háttar magn oxaðra (CYP450 miðluð) umbrotsefna greindust. Umbrotsefni sem skildust út með þvagi og hægðum voru u.þ.b. 17% af gefnum geislamerktum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf posakónazóls er hægt, með 35 klst. (á bilinu 20 til 66 klst.) meðalhelmingunartíman ($t_{1/2}$). Eftir gjöf ^{14}C -posakónazóls, fannst geislavirkni aðallega fram í hægðum (77% af geislamerktum skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið og skilst 14% af geislamerktum skammti út í þvagi (< 0,2% af geislavirkum skammti er móðurefnið). Jafnvægi næst eftir 7 til 10 daga fjölskammta gjöf.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Börn (< 18 ára)

Eftir gjöf 800 mg af posakónazóli daglega, deilt í skammta, til meðferðar við ífarandi sveppasýkingum var meðallágþéttni í plasma hjá 12 sjúklingum á aldrinum 8 - 17 ára (776 ng/ml) svipuð þéttni hjá 194 sjúklingum á aldrinum 18-64 ára (817 ng/ml). Svipað kom í ljós í rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð, þar var meðalþéttni posakónazóls (C_{av}) við jafnvægi hjá 10 unglíngum (13-17 ára) sambærileg við meðalþéttni sem náðist hjá fullorðnum (≥ 18 ára). Í rannsókn hjá 136 börnum með daufkyrningafæð, 11 mánaða til 17 ára, sem fengu posakónazól mixtúru, dreifu í skömmtum allt að 18 mg/kg/dag skipt í þrjá skammta, uppfylltu um það bil 50% fyrirfram skilgreint markmið (meðalþéttni posakónazóls (C_{av}) milli 500 ng/ml-2.500 ng/ml á degi 7). Almennt var tilhneiging til hærri útsetningar hjá eldri sjúklingum (7 til < 18 ára) en hjá yngri sjúklingum (2 til < 7 ára).

Kyn

Lyfjahvörf posakónazóls eru sambærileg hjá körlum og konum.

Aldraðir

Aukinga á C_{max} (26%) og AUC (29%) kom fram hjá öldruðum einstaklingum (24 einstaklingar ≥ 65 ára) miðað við yngri einstaklinga (24 einstaklingar 18 - 45 ára). Hins vegar var öryggi posakónazóls hjá ungum og öldruðum sjúklingum svipað í klínískum rannsóknum á verkun.

Kynþáttur

Smávægileg minnkun (16%) á AUC og C_{max} fyrir posakónazól varð hjá blökkumönnum samanborið við hvíta einstaklinga. Öryggissnið posakónazóls var svipað hjá blökkumönnum og hvítum einstaklingum.

Þyngd

Lyfjavarfalíkan þýðis fyrir posakónazól innrennslisþykki, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posakónazóls tengist þyngd. Hjá sjúklingum > 120 kg lækkaði C_{av} um 25% og hjá sjúklingum < 50 kg hækkaði C_{av} um 19%.

Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem eru þyngri en 120 kg með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks skammts af posakónazól mixtúru, dreifu, hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (fjöldi=18, kreatínínúthreinsun ≥ 20 ml/mín./1,73 m²) engin áhrif á lyfjahvörf posakónazóls. Þess vegna er ekki þörf á að breyta skammti. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (fjöldi=6, kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín./1,73 m²), var AUC fyrir posakónazól mjög

breytilegt [$> 96\%$ CV (frávíksstuðull (coefficient of variance))] samanborið við aðra nýrnaþópa [$< 40\%$ CV]. Þar sem brotthvarf posakónazóls um nýru er óverulegt er hins vegar ekki búist við að veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf posakónazóls og engin breyting á skammti er ráðlögð. Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 400 mg skammts af posakónazóli mixtúru, dreifu hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh Class A), miðlungsmikla (Child-Pugh Class B) eða verulega (Child-Pugh Class C) skerta lifrarstarfsemi (sex í hverjum hópi) var meðalgildi AUC 1,3 til 1,6falt hærra miðað við sambærilegan samanburðarhóp einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þéttni óbundins lyfs var ekki mæld og ekki er hægt að útiloka að aukning á útsetningu fyrir óbundnu posakónazóli sé meiri en sú 60% aukning sem sést hefur á heildar AUC. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengdist frá u.þ.b. 27 klst. til allt að ~43 klst. hjá hvorum hóp fyrir sig. Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til verulega skerta lifrarstarfsemi en gæta skal varúðar vegna mögulegrar aukinnar á útsetningu í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og þegar önnur azólsveppalyf eiga í hlut sáust áhrif sem tengjast hömlun á myndun sterahormóna í rannsóknum á eiturverkunum posakónazóls eftir endurtekna skammta. Bælandi áhrif á nýrnaheittur komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á rottur og hunda við útsetningu sem var jafnmikil eða meiri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Uppsöfnun fosfólípíða í taugum kom fram hjá hundum sem fengu skammt í ≥ 3 mánuði við minni altæka útsetningu en næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Þessi niðurstaða sást ekki hjá öpum sem fengu skammta í eitt ár. Í tólf mánaða rannsókn á eiturverkunum á taugar hjá hundum og öpum, komu ekki fram áhrif á starfsemi mið- og úttaugakerfis við altæka útsetningu sem var meiri en sú sem næst við meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða í lungum sem leiddi til útvíkkunar og teppu í lungnablöðrum kom fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í tvö ár. Þessar niðurstöður benda ekki endilega til mögulegra breytinga á starfsemi hjá mönnum.

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc-bilum, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við altæka útsetningu sem er 4,6falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Hjartaómskoðun gaf ekki til kynna vanstarfsemi hjarta í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 1,4falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 1,4-falt og 4,6falt hærri, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á æxlun, burðarmáls- og eftirburðarþroska voru gerðar á rottum. Við útsetningu, sem var lægri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum, olli posakónazól breytingum á beinagrind og vansköpun, erfiðri fæðingu, lengri meðgöngu, minnkun á meðalfjölda afkvæma í goti og minni lífvænleika eftir fæðingu. Hjá kanínum hafði posakónazól eiturverkanir á fóstur við útsetningu sem er meiri en næst við meðferðarskammta. Eins og við á um önnur azólsveppalyf var talið að þessi áhrif á æxlun hafi verið vegna meðferðartengdra áhrifa á steramyndun.

Posakónazól hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 80

Símetikón
Natríum benzóat (E211)
Natríum cítrat tvíhýdrat
Sítrónsýru einhýdrat
Glýceról
Xanthan gúmmí
Fljótandi glúkósi
Títantvíoxíð (E171)
Tilbúið kirsuberjabragðefni sem inniheldur benzýl alkóhól og própýlenglýkól (E1520)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Órofnar umbúðir: 3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 4 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald,

105 ml af mixtúru, dreifu í glasi (gulbrúnt gler af gerð IV) lokuðu með öryggistappa fyrir börn úr plasti (pólýprópýlen) og mæliskeið (pólýstýren) með 2 kvörðum: 2,5 ml og 5 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. október 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Noxafil 100 mg magasýruþolnar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver magasýruþolin tafla inniheldur 100 mg af posakónazóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýruþolin tafla (tafla)

Gulhúðuð, hylkislaga tafla sem er 17,5 mm löng með „100“ ígreypu á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Noxafil magasýruþolnar töflur eru ætlaðar til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis;

Noxafil magasýruþolnar töflur eru ætlaðar til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola þessi lyf ekki;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfóterícín B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki ítrakónazól;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúkónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;

Skilgreiningin á því að svara ekki meðferð er versnun á sýkingu eða engin batamerki eftir að minnsta kosti 7 daga fyrri meðferðarskammta af virku sveppalyfi.

Noxafil magasýruþolnar töflur eru einnig ætlaðar sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingahópi barna frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Sjúklingum sem fá lyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes) með það að markmiði að ná fram sjúkdómshléi, og sem búast má við að leiði til viðvarandi daufkyrningafæðar og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar;
- Sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) og fá háskammta-ónæmisbælandi meðferð við hýsilssótt (graft versus host disease) og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Noxafil mixtúru, dreifvaxandi notkun við hvítsveppasýkingu í munn og koki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð sveppasýkinga eða reynslu af stuðningsmeðferð hjá sjúklingum í mikilli áhættu þar sem posakónazól er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar.

Ekki má skipta á milli Noxafil taflna og Noxafil mixtúru, dreifu

Töflu má ekki skipta út fyrir mixtúru, dreifu og öfugt vegna mismunar milli þessara tveggja lyfjaforma á tíðni skammta, lyfjagjöf með mat og plasmabéttni lyfsins. Því skal fylgja sérstökum skammtaleiðbeiningum fyrir hvort lyfjaform fyrir sig.

Skammtar

Noxafil fæst einnig sem 40 mg/ml mixtúra, dreifa, 300 mg innrennslisþykki, lausn og 300 mg magasýrupolið mixtúruduft og leysir, dreifa. Meiri útsetning í plasma næst yfirleitt við notkun Noxafil taflna en mixtúru, dreifu, bæði þegar þær eru teknar með fæðu og fastandi. Þess vegna eru töflurnar ákjósanlegra lyfjaform til að ná kjörplasmabéttni.

Ráðlagður skammtur fyrir börn frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðna er sýndur í töflu 1.

Noxafil magasýrupolið mixtúruduft og leysir, dreifa er ráðlagt til inntöku hjá börnum 2 ára og eldri sem vega 40 kg eða minna. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Noxafil magasýrupolið mixtúruduft og leysi, dreifu fyrir frekari upplýsingar um skammta.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur eftir ábendingu fyrir börn frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og fullorðna

| Ábending | Skammtur og meðferðarlengd (Sjá kafla 5.2) |
|--|--|
| Meðferð við ífarandi aspergillosis (aðeins fyrir fullorðna) | 300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur eða 300 mg af innrennslisþykki, lausn) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur eða 300 mg af innrennslisþykki, lausn) einu sinni á sólarhring eftir það. Sérhvern töfluskammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Ráðlagður heildartími meðferðar er 6-12 vikur. Skipti milli meðferðar í bláæð og til inntöku er viðeigandi þegar klínísk ábending er fyrir því. |
| Þrálátar ífarandi sveppasýkingar (IFI)/Sjúklingar með þrálátar ífarandi sveppasýkingar sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1 st line therapy) | 300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag eftir það. Sérhvern skammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Meðferðarlengd á að fara eftir alvarleika sjúkdóms, afturbata ónæmisbælingar og klínískri svörun. |
| Fyrirbyggjandi gegn ífarandi sveppasýkingum | 300 mg hleðsluskammtur (þrjár 100 mg töflur) tvisvar sinnum á fyrsta degi, síðan 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag eftir það. Sérhvern skammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Meðferðarlengd fer eftir afturbata daufkyrningafæðar eða ónæmisbælingar. Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Noxafil nokkrum dögum áður en búist er við daufkyrningafæð og halda henni áfram í 7 daga eftir að daufkyrningafjöldi er kominn yfir 500 frumur á mm ³ . |

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi er ekki talin hafa áhrif á lyfjahvörf posakónazóls og engar skammtabreytingar eru ráðlagðar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um áhrif skertrar lifrarstarfsemi (þ.m.t. Child-Pugh C flokkun á langvinnum lifrarsjúkdómum) á lyfjahvörf posakónazóls sýna aukna þéttni í plasma miðað við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi en benda ekki til að breyta þurfi skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlegt er að gæta varúðar vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu í plasma.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posakónazóls hjá börnum yngri en 2 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Noxafil magasýruþolnar töflur má taka hvort sem er með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni og þær má ekki mylja, tyggja eða brjóta.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

Samhliða gjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf CYP3A4 hvarfefna terfenadíns, astemízóls, cisapríðs, pímozíðs, halofantríns eða kínidíns þar sem það getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTc-bili og örsjaldan torsades de pointes (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliða gjöf HMG-CoA redúktasa-hemlanna simvastatíns, lovastatíns og atorvastatíns (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf í upphafi meðferðar og meðan skammtaaðlögun stendur yfir með venetoclaxi hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (Chronic Lymphocytic Leukaemia) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um krossofnæmi milli posakónazóls og annarra azól-sveppalyfja. Gæta skal varúðar þegar posakónazóli er ávísað sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azól-lyfjum.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá áhrifum á lifur (t.d. litlar eða miðlungi miklar hækkunir á ALAT, ASAT, alkalífosfatasa, heildar bilirúbíni og/eða klínísk lifrabólga) meðan á meðferð með posakónazóli stóð. Hækkun á niðurstöðum lifrarprófa gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt og í sumum tilvikum urðu þessi gildi aftur eðlileg án þess að meðferð væri hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegri áhrifum á lifur, sem hafa leitt til dauða.

Gæta skal varúðar við notkun posakónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem takmörkuð klínísk reynsla er af notkun þess og vegna þess að plasmabéttni posakónazóls getur hugsanlega verið hærri hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum, þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum rannsókna á rannsóknarstofu (sérstaklega varðandi lifrarpróf og bílibrúbín). Íhuga skal að hætta notkun posakónazóls ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc-lenging

Sum azól-lyf hafa tengst lengingu á QTc-bili. Posakónazól má ekki gefa með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og vitað er að valda lengingu á QTc-bili (sjá kafla 4.3 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið sjúklingum með kvilla/ástand sem veldur hjartsláttartruflunum svo sem:

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTc-bili
 - Hjartavöðvakvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
 - Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
 - Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
 - Samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).
- Fylgjast skal með og leiðrétt eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumþéttni, áður en meðferð með posakónazóli hefst og meðan á henni stendur.

Lyfjamilliverkanir

Posakónazól er CYP3A4 hemill og ætti einungis að nota við sérstakar aðstæður meðan á meðferð stendur með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Míðazólám og önnur benzodíazepín

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn og hugsanlegri öndunarbælingu við samhliða gjöf posakónazóls og hvers konar benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. míðazólám, tríazólám, alprazólám) ætti einungis að íhuga gjöf ef brýna nauðsyn ber til. Íhuga skal að aðlaga skammta benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun vinkristíns

Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd eiturverkun á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum m.a. flogum, úttaugakvilla, heilkenni ofseytingar þvagstemmaþvaka (SIADH; *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) og garnalömunarstíflu. Eingöngu má gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun venetoclax

Samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla, þ.m.t. posakónazóls og CYP3A4 hvarfefnisins venetoclax getur aukið eiturverkanir af völdum venetoclax og þar með talið hættu á æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) og dauðfyrningafæð (sjá kafla 4.3 og 4.5). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax fyrir ítarlegri upplýsingar.

Rífamýcín sýklalyf (rífampicín, rífabútín), ákveðin flogaveikilyf (fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal, primidón) og efavírenz.

Posakónazólþéttni getur lækkað verulega í samsetningu með þessum lyfjum, því skal forðast notkun samhliða posakónazóli nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

Plasmaútsetning

Plasmaþéttni posakónazóls eftir gjöf posakónazól taflna er yfirleitt hærri en sú sem fæst með posakónazól mixtúru, dreifu. Plasmaþéttni posakónazóls getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum eftir gjöf posakónazóls taflna (sjá kafla 5.2).

Meltingartruflanir

Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum með slæmar meltingartruflanir (t.d. slæman niðurgang). Fylgjast skal náið með sjúklingum með slæman niðurgang eða uppköst með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á posakónazól

Posakónazól umbrotnar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) útlæði *in vitro*. Því geta hemlar (t.d. verapamíl, cíklósporín, kínidín, klaritrómýcín, erytrómýcín o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rífampicín, rífabútín, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkad eða lækkad plasmabéttni posakónazóls.

Rífabútín

Rífabútín (300 mg einu sinni á dag) lækkadi C_{\max} (hámarksbéttni í plasma) og minnkaði AUC (flatarmál undir blóðþéttiferli-tímaferli) fyrir posakónazól í 57% og 51%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns og svipaðra virkja (t.d. rífampicín) nema ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan. Sjá einnig aftar varðandi áhrif posakónazóls á plasmabéttni rífabútíns.

Efavírenz

Efavírenz (400 mg einu sinni á dag) lækkadi C_{\max} posakónazóls um 45% og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 50%. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og efavírenz nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Fosamprenavír

Samhliða notkun fosamprenavírs og posakónazóls getur leitt til lækkunar á plasmabéttni posakónazóls. Ef þörf er á samhliða gjöf skal hafa náðið eftirlit með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga. Endurteknir skammtar af fosamprenavír (700 mg tvisvar á dag í 10 daga) lækkuðu C_{\max} fyrir posakónazól-mixtúru, dreifu um 21% og minnkuðu AUC um 23% (200 mg einu sinni á dag fyrsta daginn, 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi, síðan 400 mg tvisvar á dag í 8 daga). Áhrif posakónazóls á þéttni fosamprenavírs þegar fosamprenavír er gefið samhliða rítónavíri eru ekki þekkt.

Fenýtoín

Fenýtoín (200 mg einu sinni á dag) lækkadi C_{\max} og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 41% og 50%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og fenýtóíns og svipaðra virkja (t.d. karbamazepín, fenobarbital, primidón) nema ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

H₂ viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Engin klínískt mikilvæg áhrif komu fram þegar posakónazól-töflur voru notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum. Ekki er þörf á að breyta skammti posakónazól-taflna þegar þær eru notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum.

Áhrif posakónazóls á önnur lyf

Posakónazól er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliða gjöf posakónazóls og CYP3A4 hvarfefna getur leitt til mikillar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum eins og fram kemur aftur varðandi áhrif á tacrolimus, sirolimus, atazanavír og mídazolám. Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru í bláæð og hugsanlega getur þurft að minnka skammt CYP3A4 hvarfefnisins. Ef posakónazól er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem eru gefin til inntöku, og þar sem aukin plasmabéttni getur tengst óásættanlegum aukaverkunum, skal fylgjast vandlega með plasmabéttni CYP3A4 hvarfefnisins og/eða aukaverkunum og breyta skammtinum eftir þörfum. Nokkrar af milliverkanarannsóknunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfbodaliðum þar sem útsetning fyrir posakónazóli var meiri en hjá sjúklingum miðað við sömu skammta. Áhrif posakónazóls á CYP3A4 hvarfefni hjá sjúklingum geta hugsanlega verið heldur minni en áhrif sem sjást hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, einnig er gert ráð fyrir breytilegum áhrifum milli sjúklinga vegna mismunandi útsetningar fyrir posakónazóli hjá sjúklingum. Einnig geta áhrif samahliðagjafar posakónazóls á plasmabéttni CYP3A4 hvarfefna verið breytileg hjá sama sjúklingi.

Terfenadín, astemizól, cisapríð, pimozið, halofantrín og kinidín (CYP3A4 hvarfefni)

Ekki má gefa posakónazól samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, pimoziði, halofantríni eða kínidíni. Gjöf samhliða getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTc-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes (sjá kafla 4.3).

Ergotalkalóíðar

Posakónazól getur hækkað plasmabéttni ergotalkalóíða (ergotamíns og tvíhýdróergotamíns), sem getur valdið korndrjúlaeitrun (ergotism). Posakónazól og ergotalkalóíða má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, lovastatín og atorvastatín)

Posakónazól getur hækkað verulega plasmabéttni HMG-CoA redúktasahemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Meðferð með þessum HMG-CoA redúktasahemlum skal stöðva meðan á meðferð með posakónazóli stendur þar sem hækkun á þéttni hefur tengst rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

Vinka-alkalóíðar

Flestir vinka alkalóíðar (t.d. vinkristín og vinblastín) eru hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Posakónazól getur aukið plasmabéttni vinka alkalóíða sem getur valdið eiturverkunum á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum. Þess vegna má eingöngu gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði.

Rífabútín

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir rífabútín um 31% og 72%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá einnig framfar varðandi áhrif rífabútíns á plasmabéttni posakónazóls). Ef þessi lyf eru gefin samhliða er ráðlegt að fylgjast vandlega með heildarfjölda blóðfrumna (full blood counts) og aukaverkunum sem tengjast hækkaðri þéttni rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu).

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posakónazól-mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í stökum skammti) að meðaltali 6,7-föld og 8,9-föld (á bilinu 3,1 til 17,5 -föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posakónazóls á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna þess hversu útsetning fyrir posakónazóli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posakónazól sé gefið samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitnið er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posakónazóli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Þéttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posakónazóli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmtum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og AUC breytist þegar posakónazól er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarþéttni. Þess vegna ætti að stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náðið með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Cíklósporín

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af cíklósporíni hækkaði posakónazól-mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag þéttni cíklósporíns það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á cíklósporínþéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posakónazóli hjá sjúklingum sem eru á cíklósporínmeðferð á að minnka skammt cíklósporíns (t.d. í um það bil þrjú fjórðu af þeim skammti sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni cíklósporíns meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posakónazólmeðferð er hætt á að breyta cíklósporínskammtinum eftir þörfum.

Takrolimus

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir takrolimus (0,05 mg/kg líkamsþyngdar stakur skammtur) um 121% og 358%, talið í sömu röð. Í rannsóknum á verkun var tilkynnt um klínískt marktækar milliverkanir sem leiddu til sjúkráhuðssinnlagnar og/eða stöðvunar á meðferð með posakónazóli. Þegar meðferð með posakónazóli er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá takrolimus, skal minnka skammt takrolimus (t.d. í u.þ.b. þriðjung af núverandi skammti). Eftir það skal fylgjast vel með blóðþéttni takrolimus meðan á samhliðanotkun stendur og þegar meðferð með posakónazóli er hætt og breyta á skammti takrolimus eftir þörfum.

HIV-próteasahemlar

Þar sem HIV-próteasahemlar eru hvarfefni CYP3A4 er gert ráð fyrir að posakónazól muni hækka plasmáþéttni þessara andretróveirulyfja. Eftir gjöf posakónazól-mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs (300 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 2,6-falt og 3,7-falt (á bilinu 1,2 til 26-falt), talið í sömu röð. Eftir gjöf posakónazólsmixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs og ritonavírs (300/100 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 1,5-falt og 2,5-falt (á bilinu 0,9 til 4,1 falt), talið í sömu röð. Viðbót posakónazóls við meðferð með atazanavíri eða meðferð með atazanavíri ásamt ritonavíri tengdist hækkun á plasmáþéttni bilirúbíns. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum og eiturverkunum sem tengjast andretróveirulyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 meðan posakónazól er gefið samhliða.

Midazolam og önnur benzodíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók posakónazól-mixtúra, dreifa (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) útsetningu (AUC) fyrir midazolami sem gefið var í bláæð (0,05 mg/kg) um 83%. Í annarri rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst C_{max} og AUC fyrir midazolam sem gefið var í bláæð (0,4 mg í stökum skammti) að meðaltali 1,3- og 4,6-falt (á bilinu 1,7 til 6,4-falt), talið í sömu röð, eftir endurtekna skammta af posakónazóli (200 mg tvisvar á dag í 7 daga). Posakónazól-mixtúra, dreifa 400 mg tvisvar á dag í 7 daga jók C_{max} og AUC fyrir midazolam sem gefið var í bláæð 1,6 og 6,2-falt (á bilinu 1,6 til 7,6-falt), talið í sömu röð. Báðir posakónazólskammtarnir juku C_{max} og AUC midazolams 2,2 og 4,5-falt, talið í sömu röð, þegar það var gefið til inntöku (2 mg stakur skammtur til inntöku). Posakónazól-mixtúra, dreifa (200 mg eða 400 mg) jók auk þess meðallokahelmingunartíma midazolams úr u.þ.b. 3-4 klst. í 8-10 klst. meðan þessi lyf voru gefin samhliða. Vegna hættu á að slæving dragist á langinn er mælt með að hugleiða breytingu á skömmtum þegar posakónazól er gefið samhliða benzodíazepín-lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. midazolami, tríazolami, alprazolami) (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. diltíazem, verapamil, nífedipín, nisoldipín)

Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með tilliti til aukaverkana og eiturverkana sem tengjast kalsíumgangalokum þegar posakónazól er gefið samhliða. Hugsanlega getur þurft að breyta skammti kalsíumgangaloka.

Digoxín

Gjöf annarra azól-lyfja hefur tengst hækkun á digoxínþéttni. Þess vegna gæti posakónazól hækkað plasmáþéttni digoxíns og skal því fylgjast með digoxínþéttni þegar meðferð með posakónazóli er hafin eða hætt.

Súlfonýlúrealyf

Glúkósáþéttni lækkaði hjá sumum heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar glipizíð var gefið samhliða posakónazóli. Ráðlegt er að fylgjast með glúkósáþéttni hjá sykursýkissjúklingum.

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakónazóls, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakónazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

Samanborið við gjöf venetoclax 400 mg eingöngu, jók samhliðgjöf 300 mg af posakónazóli, öflugur hemill CYP3A, og venetoclax 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum, C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, talið í sömu röð (sjá kafla 4.3 og 4.4). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun posakónazóls á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Posakónazól má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður vegi augljóslega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Posakónazól skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur verið rannsakað hvort posakónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með posakónazóli hefst.

Frjósemi

Posakónazól hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (3,4-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmabéttni við jafnvægi hjá sjúklingum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (2,6-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmabéttni við jafnvægi hjá sjúklingum). Engin klínísk reynsla er fyrirbyggjandi til að hægt sé að meta áhrif posakónazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem greint hefur verið frá ákveðnum aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfða o.s.frv.) við notkun posakónazóls, sem hugsanlega geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, er nauðsynlegt að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi eru aðallega fengnar úr rannsóknum á mixtúru, dreifu. Öryggi posakónazól mixtúru, dreifu hefur verið metið hjá > 2.400 sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lyfinu voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti og bilirúbínhækkun.

Posakónazól töflur

Öryggi posakónazól taflna hefur verið metið hjá 104 heilbrigðum sjálfboðaliðum og 230 sjúklingum sem tóku þátt í klínískri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð við sveppasýkingum.

Öryggi posakónazól innrennslisþykkni, lausnar og posakónazól taflna hefur verið metið hjá 288 sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á aspergillosis, af þeim fékk 161 sjúklingur innrennslisþykkni, lausn og 127 sjúklingar fengu töfluformið.

Töfluformið var einungis rannsakað hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði og sjúklingum eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með yfirstandandi eða í hættu á hýsilssótt. Hámarkstími

Útsetningar fyrir töfluforminu var styttri en með mixtúrunni. Útsetning í plasma við notkun töfluformsins var meiri en kom fram með mixtúrunni.

Öryggi posakónazól taflna hefur verið metið hjá 230 sjúklingum sem tóku þátt í klínísku lykilrannsókninni. Sjúklingar voru teknir inn í lyfjahvarfa- og öryggisrannsókn án samanburðar þegar þeir voru settir á fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkinum. Sjúklingarnir voru með veiklað ónæmiskerfi og undirliggjandi sjúkdóma, þ.m.t. illkynja blóðsjúkdóm, daufkyrningafæð eftir krabbameinslyfjameðferð, hýsilssótt, og höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Miðgildi meðferðarlengdar með posakónazóli var 28 dagar. Tuttugu sjúklingar fengu 200 mg skammt á dag og 210 sjúklingar fengu 300 mg skammt á dag (í kjölfar skömmtunar tvisvar sinnum á 1. degi í hvorum hópi fyrir sig).

Öryggi posakónazól taflna og innrennslisþykkni, lausnar var einnig kannað í samanburðarrannsókn á meðferð við ífarandi aspergillosis. Hámarks lengd meðferðar við ífarandi aspergillosis var svipuð og í rannsókn á mixtúru, dreifu til björgunarmeðferðar (salvage treatment) og var lengri en í fyrirbyggjandi meðferð með töflum eða innrennslisþykkni, lausn.

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni*

| | |
|-----------------------------|--|
| Blóð og eitlar | |
| Algengar: | daufkyrningafæð |
| Sjaldgæfar: | blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eósíníklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta |
| Mjög sjaldgæfar: | þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), sega-blóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing |
| Ónæmiskerfi | |
| Sjaldgæfar: | ofnæmisviðbrögð |
| Mjög sjaldgæfar: | ofnæmi |
| Innkirtlar | |
| Mjög sjaldgæfar: | vanstarfsemi nýrnahettna, lækkun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism) |
| Efnaskipti og næring | |
| Algengar: | blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun |
| Sjaldgæfar: | blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun |
| Geðræn vandamál | |
| Sjaldgæfar | óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir, |
| Mjög sjaldgæfar: | geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi |
| Taugakerfi | |
| Algengar: | náladofi, sundl, svefnhöfði, höfuðverkur, bragðskynstruflun |
| Sjaldgæfar: | krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi |
| Mjög sjaldgæfar: | heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlið |
| Augu | |
| Sjaldgæfar: | þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa |

| | |
|--|---|
| Mjög sjaldgæfar: | tvísýni, sjónsviðseyða |
| Eyru og vöndarhús Mjög sjaldgæfar: | heyrnarskerðing |
| Hjarta Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | heilkenni lengingar á QT-bili [§] , óeðlilegt hjartalínurit [§] , hjartsláttarónot, hægláttur, aukaslög frá gáttum, hraðsláttur margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep |
| Æðar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | háþrýstingur lágþrýstingur, æðabólga lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleuritic pain), hraðöndun lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga |
| Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | ógleði uppköst, kviðverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi brísbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni blæðing í meltingarvegi, garnastífla |
| Lifur og gall Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hækkun gildi lifrarprófa (ALT-hækkun, AST-hækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalískos fosfatasa, GGT-hækkun) skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturverkanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis) |
| Húð og undirhúð Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | útbrot, kláði sáramyndun í munni, skalli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot |
| Stoðkerfi og bandvefur Sjaldgæfar: | bakverkur, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, verkur í útlím |
| Nýru og þvægfæri Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatíníns í blóði nýrnapiþlæðing, millivefsbólga í nýrum |
| Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | truflanir á tíðablæðingum verkur í brjóstum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hiti, þróttleysi, þreyta bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, slímhúðarbólga bjúgur í tungu, bjúgur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar: | breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa |

*Byggt á aukaverkunum sem komu fram með mixtúru, dreifu, magasýrupólnum töflum, innrennslisþykki, lausn og magasýrupólnu mixtúrdufti og leysi, dreifu.

§ Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Við eftirlit með posakónazól mixtúru, dreifu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum lifrarskemmdum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun posakónazól-taflna.

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar sem fengu posakónazól mixtúru, dreifu í skömmum allt að 1.600 mg/dag ekki eftir neinum öðrum aukaverkunum en þeim sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu minni skammta. Ofskömmun fyrir slysi kom fyrir hjá einum sjúklingi sem tók posakónazól mixtúru, dreifu 1.200 mg tvisvar á dag í 3 daga. Rannsakandi tók ekki eftir neinum aukaverkunum.

Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun posakónazóls. Íhuga má stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazolafleiður, ATC flokkur: J02AC04.

Verkunarháttur

Posakónazól hamlar ensíminu lanosteról 14 α -demetylása (CYP51), sem hvetur nauðsynlegt þrep í lífefnamyndun ergosteróls.

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posakónazól er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*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* og *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posakónazól sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posakónazóls gegn þessum tegundum.

Eftirfarandi *in vitro* gögn liggja fyrir en klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt. Í eftirlitsrannsókn sem fór fram á árunum 2010-2018 á > 3.000 einangruðum myglusveppum sýndu 90% sveppa sem ekki voru af tegundinni *Aspergillus* eftirfarandi lágmarkshefti styrk (MIC) *in vitro*: gildi fyrir *Mucorales* spp (n=81) var 2 mg/l; gildi fyrir *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) var 2 mg/l; gildi fyrir *Exophiala dermatitidis* (n=15) var 0,5 mg/l og gildi fyrir *Purpureocillium lilacinum* (n=21) var 1 mg/l.

Ónæmi

Klínískt einangraðir sveppir með minnkandi næmi fyrir posakónazóli hafa greinst. Meginverkunarháttur ónæmis eru útskiptingar í markpróteininu CYP51.

Faraldsfræðileg þröskuldsgræði fyrir *Aspergillus spp* (Epidemiological Cut-off (ECOFF)).

ECOFF græði fyrir posakónazól sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF græði:

- *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

Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus spp*. ECOFF græði jafngilda ekki klínískum næmismörkum.

Næmismörk

EUCAST næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk posakónazóls [næmi (S); ónæmi (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

Eins og er liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um klínísk næmismörk fyrir aðrar tegundir *Candida*.

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

Notkun samsettra sveppalyfjameðferða ætti ekki að minnka verkun, hvorki posakónazóls né annarra meðferða; þó eru eins og er engar klínískar vísbendingar um að samsett meðferð veiti viðbótarávinning.

Klínísk reynsla

Samantekt rannsóknar á posakónazól innrennslisþykki, lausn og töflum við ífarandi aspergillosis

Öryggi og verkun posakónazóls til meðferðar hjá sjúklingum með ífarandi aspergillosis var metin í tvíblindri samanburðarannsókn (rannsókn 69) hjá 575 sjúklingum með staðfesta, líklega eða hugsanlega ífarandi sveppasýkingu samkvæmt EORTC/MSG skilmerkjum.

Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með posakónazóli (n=288) innrennslisþykki, lausn eða töflum í skammtinum 300 mg einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum á 1. degi). Sjúklingar á samanburðarlyfinu fengu meðferð með vorikónazóli (n=287) og var gefinn 6 mg/kg skammtur í bláæð tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring eða 300 mg skammtur til inntöku tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 200 mg tvisvar sinnum á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var 67 dagar (posakónazól) og 64 dagar (vorikónazól).

Af þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT, intent-to-treat-population) (allir þátttakendur sem fengu a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu) fengu 288 sjúklingar posakónazól og 287 sjúklingar vorikónazól. Heildarþýðið samanstendur af undirhópi allra þátttakenda innan þýðisins sem ætlunin var að meðhöndla sem samkvæmt óháðu mati voru með staðfesta eða líklega ífarandi aspergillosis: 163 þátttakendur með posakónazóli og 171 þátttakandi með vorikónazóli. Yfirlit yfir dauðsföll af hvaða orsök sem er og klíníska heildarsvörun hjá þessum tveimur hópum má finna annars vegar töflu 3 og hins vegar í töflu 4.

Tafla 3. Rannsókn 1 á meðferð með posakónazóli við ífarandi aspergillosis: Dauðsföll af hvaða orsök á degi 42 og degi 84 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) og heildarþýðinu

| | Posakónazól | | Vorikónazól | | Mismunur* (95% CI) |
|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------------|
| | N | N (%) | N | N (%) | |
| Þýði | | | | | |
| Dauðsföll hjá | 288 | 44 (15,3) | 287 | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6; 1,0) |

| Þýði | Posakónazól | | Vorikónazól | | Mismunur* (95% CI) |
|---|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------------|
| | N | N (%) | N | N (%) | |
| Þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 42 | | | | | |
| Dauðsföll hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 84 | 288 | 81 (28,1) | 287 | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9; 4,9) |
| Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 42 | 163 | 31 (19,0) | 171 | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2; 8,8) |
| Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 84 | 163 | 56 (34,4) | 171 | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9; 13,1) |

* Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir slembiröðunarþáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vegið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað.

Tafla 4. Rannsókn 1 á meðferð með posakónazóli við ífarandi aspergillosis: Klínísk heildarsvörun í viku 6 og viku 12 hjá heildarþýðinu

| Þýði | Posakónazól | | Vorikónazól | | Mismunur* (95 % CI) |
|--|-------------|-----------------|-------------|-----------------|---------------------|
| | N | Árangursrík (%) | N | Árangursrík (%) | |
| Klínísk heildarsvörun hjá heildarþýðinu eftir 6 vikur | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0,6% (-11,2; 10,1) |
| Klínísk heildarsvörun hjá heildarþýðinu eftir 12 vikur | 163 | 69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4% (-13,9; 7,1) |

* Árangursrík klínísk heildarsvörun var skilgreind sem lifun með svörun að hluta til eða fullkominni svörun
Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir slembiröðunarþáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vegið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað.

Samantekt á niðurstöðum úr rannsóknum yfirfærðar (bridging study) á posakónazól-töflur

Rannsókn 5615 var fjölsetra rannsókn án samburðar sem gerð var til að meta lyfjahvörf, öryggi og þolanleika meðferðar með posakónazól-töflum. Rannsókn 5615 var gerð á svipuðu sjúklingaþýði og hafði áður tekið þátt í klínísku lykilrannsóknarferlinu á posakónazól-mixtúru, dreifu. Upplýsingar um lyfjahvörf og öryggi úr rannsókn 5615 voru færðar yfir í fyrirbyggjandi gögn (þ.m.t. upplýsingar um verkun) um mixtúruna.

Þátttakendur í rannsókninni voru: 1) sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni sem höfðu nýlega fengið krabbameinslyfjameðferð og voru með eða búist var við að þeir fengu verulega daufkyrningafæð, og 2) sjúklingar sem höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og voru á ónæmisbælandi meðferð til þess að fyrirbyggja eða við hýsilssótt. Tveir meðferðarhópar sem var skammtað lyfið á mismunandi hátt voru metnir: 200 mg tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 200 mg einu sinni á dag (hluti IA) og 300 mg tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 300 mg einu sinni á dag (hluti IB og hluti 2).

Röð blóðsýna voru tekin til að meta lyfjahvörf á 1. degi og við jafnvægi á 8. degi hjá öllum þátttakendum í 1. hluta og undirhópi sjúklinga í 2. hluta. Hjá stærri hópi þátttakenda voru auk þess tekin strjál sýni til rannsókna á lyfjahvörfum í nokkra daga við jafnvægi fyrir næsta skammt (C_{min}). Á grundvelli meðal C_{min} , var hægt að reikna út áætlaða meðalþéttni (C_{av}) hjá 186 þátttakendum sem fengu 300 mg skammt. Greining á lyfjahvörfum til að meta meðalþéttni sýndi að 81% þátttakendanna sem fengu meðferð með 300 mg skammti einu sinni á dag náðu áætlaðri meðalþéttni við jafnvægi, á milli 500-2.500 ng/ml. Hjá einum þátttakanda (< 1%) var áætluð meðalþéttni undir 500 ng/ml og hjá

19% þátttakendanna var áætluð meðalþéttni yfir 2.500 ng/ml. Þátttakendurnir náðu áætlaðri meðalþéttni við jafnvægi sem nam 1.970 ng/ml.

Í töflu 5 er sýndur samanburður á útsetningu (C_{av}) eftir gjöf posakónazól-taflna og posakónazól mixtúru, dreifu í meðferðarskömmum hjá sjúklingum samkvæmt greiningu fjórðungsmarks (quartile analysis). Útsetning eftir gjöf töflu er almennt meiri en útsetning eftir gjöf posakónazól-mixtúru, dreifu en þó verður skörun.

Tafla 5. Greining fjórðungsmarks meðalþéttni í lykilrannsóknum á sjúklingum með posakónazól-töflum og mixtúru, dreifu

| | Posakónazól-tafla | Posakónazól-mixtúra, dreifa | | |
|--|---|---|---|--|
| | Fyrirbyggjandi við bráðu mergfrumuhvítblæði og ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna Rannsókn 5615 | Fyrirbyggjandi við hýsilssótt Rannsókn 316 | Fyrirbyggjandi við daufkyrningafæð Rannsókn 1899 | Meðferð við ífarandi aspergillosis Rannsókn 0041 |
| | 300 mg einu sinni á dag (1. dagur 300 mg tvisvar á dag)* | 200 mg þrisvar á dag | 200 mg þrisvar á dag | 200 mg fjórum sinnum á dag (inniliggjandi á sjúkrahúsi) síðan 400 mg tvisvar sinnum á dag |
| Fjórðungsmark | pCav bil (ng/ml) | Cav bil (ng/ml) | Cav bil (ng/ml) | Cav bil (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 |
| <p>pCav: Áætluð meðalþéttni Cav = Meðalþéttni mæld við jafnvægi *20 sjúklingar fengu 200 mg einu sinni á dag (1. degi 200 mg tvisvar sinnum)</p> | | | | |

Samantekt á rannsóknum á posakónazól-mixtúru, dreifu

Ífarandi aspergillosis

Posakónazól-mixtúra, dreifa 800 mg/dag skipt niður í skammta var metin til meðferðar við ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem ekki svaraði amfóterícíni B (að meðtöldum lípósómformum) eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þoldu ekki þessi lyf í rannsókn á björgunarmeðferð (salvage therapy study) (Rannsókn 0041) án samanburðar. Klínískar niðurstöður voru bornar saman við niðurstöður ytri viðmiðunarhóps sem fenginn var úr afturvirkri endurskoðun á sjúkraskýrslum. Ytri viðmiðunarhópurinn samanstóð af 86 sjúklingum sem höfðu fengið hefðbundna meðferð (eins og áður er nefnt) aðallega á sama tíma og sama stað og sjúklingarnir sem fengu meðferð með posakónazóli. Í flestum þessum tilvikum aspergillosis var talið að fyrri meðferð hefði brugðist, bæði í posakónazól-hópnum (88%) og í ytri viðmiðunarhópnum (79%).

Eins og sýnt er í töflu 6, sást árangursrík svörun (algjör bati eða að einhverju leyti) við lok meðferðar hjá 42% sjúklinga sem fengu meðferð með posakónazóli samanborið við 26% hjá ytri hópi. Engu að síður var þetta ekki framsýn, slembuð samanburðarrannsókn og verður því að skoða með varúð allan samanburð við ytri viðmiðunarhópinn.

Tafla 6. Heildarverkun posakónazól mixtúru, dreifu við lok meðferðar við ífarandi aspergillosis samanborið við ytri viðmiðunarhóp

| | Posakónazó mixtúra, dreifa | Ytri viðmiðunarhópur |
|--|-------------------------------|----------------------|
| Heildarsvörun | 45/107 (42%) | 22/86 (26%) |
| Árangur eftir tegundum | | |
| Allar sveppafræðilega staðfestar <i>Aspergillus</i> teg. 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%) |

Fusarium tegundir

Ellefu af 24 sjúklingum með staðfesta eða líklega fusariosis-sýkingu voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 124 daga og í allt að 212 daga. Af átján sjúklingum sem þöldu ekki eða svöruðu ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli, voru sjö sjúklingar flokkaðir sem svarendur.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

Níu af 11 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazól-mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 268 daga og í allt að 377 daga. Fimm þessara sjúklinga voru með chromoblastomycosis vegna *Fonsecaea pedrosoi* og 4 voru með mycetoma, aðallega vegna *Madurella* tegunda.

Coccidioidomycosis

Ellefu af 16 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri (við lok meðferðar var alger bati eða nokkur hjöðnun á merkjum og einkennum sem voru til staðar við upphafsgildi) með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 296 daga og í allt að 460 daga.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu (rannsókn 316 og 1899)

Tvær slembaðar samanburðarrannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð voru gerðar hjá sjúklingum sem voru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Rannsókn 316 var slembuð, tvíblind rannsókn á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól hylki (400 mg einu sinni á dag) hjá sjúklingum sem höfðu fengið ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna og voru með hýsilssótt. Aðalendapunktur verkunar var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar 16 vikum eftir slembival samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar meðan á meðferð stóð (frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlysins+ 7 dagar). Meirihluti (377/600, [63%]) sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með bráða 2. eða 3. gráðu eða langvinna útbreidda (extensive) hýsilssótt (195/600, [32,5%]) þegar rannsóknin hófst. Meðallengd meðferðar var 80 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 77 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól.

Rannsókn 1899 var slembuð rannsókn, blinduð fyrir matsaðilum (evaluator-blinded), á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól dreifu (400 mg einu sinni á dag) eða ítrakónazól-mixtúru, lausn (200 mg tvisvar á dag) hjá sjúklingum með daufkyrningafæð sem voru á frumudrepani krabbameinslyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni. Aðalendapunktur verkunar varð tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar á meðferðartímanum samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar 100 dögum eftir slembival. Nýgreining bráðs mergfrumuhvítblæðis var algengasti undirliggjandi sjúkdómurinn (435/602, [72%]). Meðallengd meðferðar var 29 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 25 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól/ítrakónazól.

¹ Felur í sér aðrar tegundir sem eru ekki eins algengar eða óþekktar tegundir

Í báðum rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð var aspergillosis algengasta gegnumbrotssýkingin. Niðurstöður úr báðum rannsóknunum eru í töflum 7 og 8. Tíðni gegnumbrots *Aspergillus*-sýkingar var lægri hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með posakónazóli miðað við samanburðarhópinn.

Tafla 7. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a | P-gildi |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi sveppasýkingu | | | |
| Meðferðartímabil^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Ákveðið tímabil^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir sem voru slembivaldir

e: Allir meðhöndlaðir

Tafla 8. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum.

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi Apeergilosis | | |
| Meðferðartímabil^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Ákveðið tímabil^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir sem voru slembivaldir

e: Allir meðhöndlaðir

Í rannsókn 1899 kom í ljós veruleg lækkun á dánartíðni óháð orsök, posakónazóli í vil [POS 49/304 (16%) á móti FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. Byggt á Kaplan-Meier mati voru líkur á lifun í allt að 100 daga eftir slembival marktækt meiri hjá þeim sem fengu posakónazól. Sýnt var fram á þennan ávinning varðandi lifun þegar greiningin var gerð með tilliti til dauðsfalla af hvaða orsök sem var (p=0,0354) og jafnframt dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum (p=0,0209).

Í rannsókn 316 var heildardánartíðni svipuð (POS, 25%; FLU, 28%), samt sem áður var hlutfall dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum marktækt lægra hjá POS-hópnum (4/301) samanborið við FLU-hópinn (12/299; P= 0,0413).

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun posakónazól-taflna hjá börnum.

Þrír sjúklingar á aldrinum 14-17 ára voru meðhöndlaðir með posakónzól innrennslisþykkni, lausn og töflum 300 mg/dag (tvisvar sinnum 1. daginn og eftir það einu sinni á sólarhring) í rannsókn á meðferð við ífarandi aspergillossis.

Öryggi og verkun posakónazóls (Noxafil magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa; Noxafil innrennslisþykkni, lausn) hefur verið staðfest hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára. Notkun posakónazóls hjá þessum aldurshópi er studd gögnum úr fullnægjandi og vel stýrðum rannsóknum á posakónazóli hjá fullorðnum og upplýsingum um lyfjahvörf og öryggi úr rannsóknum hjá börnum (sjá kafla 5.2). Engin ný ræsimerki sem tengdust notkun posakónazóls komu upp hjá börnum í rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 2 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Mat á hjartalínuriti

Fjöldi tímajafnaðra hjartalínurita, sem voru tekin á 12 klukkustunda tímabili, fengust fyrir og meðan á gjöf posakónazól mixtúru, dreifu stóð (400 mg tvisvar á dag með fiturikum máltíðum) hjá 173 heilbrigðum sjálfboðaliðum, bæði konum og körlum, á aldrinum 18 til 85 ára. Engar klínískt mikilvægar breytingar frá grunnlínu komu fram á meðallengd QTc-bils (Fridericia).

5.2 Lyfjahvörf

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fylgni sást á milli heildarútsetningar fyrir lyfinu deilt með lágmarksheftistyrk (AUC/MIC) og klínískrar útkomu. Höfnunargildi (critical ratio) fyrir sjúklinga með *Aspergillus-sýkingu var* ~200. Sérstaklega mikilvægt er að tryggja að hámarksplasmaþéttni náist hjá sjúklingum sem eru sýktir af *Aspergillus* (sjá kafla 4.2 og 5.2 varðandi ráðlagða skömmtunaráætlun).

Frásog

Posakónazól-töflur frásogast með T_{max} að miðgildi 4 til 5 klst. og lyfjahvörf eru í hlutfalli við skammt eftir stakan og endurtekna skammta allt að 300 mg.

Eftir gjöf staks skammts af 300 mg posakónazól-töflum í kjölfar mjög fituríkrar máltíðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $AUC_{0-72 \text{ klst.}}$ stærra og C_{max} hærra samanborið við gjöf á fastandi maga (51% og 16% fyrir $AUC_{0-72 \text{ klst.}}$ og C_{max} , talið í sömu röð). Byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis hækkar meðalþéttni (C_{av}) posakónazóls um 20% þegar það er tekið ásamt fæðu samanborið við þegar það er tekið á fastandi maga.

Plasmaþéttni posakónazóls getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum eftir gjöf posakónazól taflna. Ástæðan fyrir því að þetta er tímaháð er ekki fyllilega ljós.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál posakónazóls eftir gjöf þess á töfluformi er 394 l (42%), á milli 294-583 l í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Posakónazól er mikið próteinbundið (> 98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

Engin aðalumbrotsefni posakónazóls eru í blóðrásinni og ólíklegt er að þéttni þess breytist við hömlun CYP450 ensíma. Af umbrotsefnum í blóðrásinni er meirihlutinn glúkúróníðtengingar posakónazóls og aðeins minni háttar magn oxaðra (CYP450 miðluð) umbrotsefna greindust. Umbrotsefni sem skildust út með þvagi og hægðum voru u.þ.b. 17% af gefnum geislamerktum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf posakónazóls eftir gjöf þess á töfluformi er hægt, með 29 klst. (á bilinu 26 til 31 klst.) meðalhelmingunartíma ($t_{1/2}$) og meðalúthreinsun á bilinu 7,5 til 11 l/klst. Eftir gjöf ^{14}C -posakónazóls, fannst geislavirkni aðallega í hægðum (77% af geislamerktum skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið, 14% af geislamerktum skammti skilst út með þvagi (< 0,2% af geislamerktum skammti er móðurefnið). Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir 6 daga með 300 mg skammti (einu sinni á dag eftir hleðsluskammt tvisvar sinnum á 1. degi).

Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

Byggt á lyfjahlvörfalíkani þýðis til að meta lyfjahlvörf posakónazóls var áætluð þéttni posakónazóls við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af posakónazól innrennslisþykknri, lausn eða töflum einu sinni á sólarhring í kjölfar skammts tvisvar sinnum á 1. degi meðferðar við ífarandi aspergillosis og fyrirbyggjandi meðferðar við ífarandi sveppasýkingum.

Tafla 9. Áætlað miðgildi (10. hundraðshlutmark, 90. hundraðshlutamark) plasmaþéttni posakónazóls við jafnvægi hjá þýði sjúklinga eftir gjöf 300 mg posakónazól innrennslisþykknis, lausnar eða taflna einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum 1. daginn)

| Meðferð | Þýði | C_{av} (ng/ml) | C_{min} (ng/ml) |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Tafla (fastandi) | Fyrirbyggjandi meðferð | 1.550 (874; 2.690) | 1.330 (667; 2.400) |
| | Meðferð við ífarandi aspergillosis | 1.780 (879; 3.540) | 1.490 (663; 3.230) |
| Innrennslisþykknri, lausn | Fyrirbyggjandi meðferð | 1.890 (1.100; 3,150) | 1.500 (745; 2.660) |
| | Meðferð við ífarandi aspergillosis | 2.240 (1.230; 4.160) | 1.780 (874; 3.620) |

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum posakónazóls hjá sjúklingum bendir til þess að kynþáttur, kyn, skert nýrnastarfsemi og sjúkdómur (fyrirbyggjandi eða meðferð) hafi ekki þýðingarmikil klínísk áhrif á lyfjahlvörf posakónazóls.

Börn (< 18 ára)

Takmörkuð reynsla (n=3) er af notkun posakónazól taflna hjá börnum.

Lyfjahlvörf posakónazól mixtúru, dreifu hafa verið metin hjá börnum. Eftir gjöf 800 mg af posakónazól mixtúru, dreifu daglega, deilt í skammta, til meðferðar við ífarandi sveppasýkingum var meðallágþéttni í plasma hjá 12 sjúklingum á aldrinum 8-17 ára (776 ng/ml) svipuð þéttni hjá 194 sjúklingum á aldrinum 18 - 64 ára (817 ng/ml). Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum yngri en 8 ára. Svipað kom í ljós í rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð, þar var meðalþéttni posakónazóls (C_{av}) við jafnvægi hjá 10 unglungum (13-17 ára) sambærileg við meðalþéttni sem náðist hjá fullorðnum (≥ 18 ára).

Kyn

Lyfjahlvörf posakónazól taflna eru sambærileg hjá körlum og konum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur var á öryggi hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum.

Lyfjahlvörfalíkan fyrir posakónazól innrennslisþykknri, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posakónazóls sé aldurstengd. Meðalþéttni (C_{av}) posakónazóls er venjulega sambærileg hjá yngri og öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), þó er meðalþéttni 11% hærri hjá háöldruðum (≥ 80 ára). Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með háöldruðum sjúklingum með tilliti til aukaverkana.

Lyfjahlvörf posakónazól taflna eru sambærileg hjá ungum og öldruðum einstaklingum (≥ 65 ára).

Munur á lyfjahvörfum á grundvelli aldurs er ekki talinn klínískt mikilvægur, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Kynþáttur

Upplýsingar um notkun posakónazól taflna hjá mismunandi kynþáttum eru ófullnægjandi.

Smávægileg minnkun (16%) á AUC og C_{max} posakónazól mixtúru, dreifu varð hjá blökkumönnum samanborið við hvíta einstaklinga. Öryggi posakónazóls var þó svipað hjá blökkumönnum og hvítum einstaklingum.

Þyngd

Lyfjavarfalíkan þýðis fyrir posakónazól innrennslisþykki, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posakónazóls tengist þyngd. Hjá sjúklingum > 120 kg lækkaði meðalþéttni um 25% og hjá sjúklingum < 50 kg hækkaði C_{av} um 19%. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem eru þyngri en 120 kg með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks skammts af posakónazól mixtúru, dreifu hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (fjöldi=18, kreatínínúthreinsun ≥ 20 ml/mín./1,73 m²) engin áhrif á lyfjahvörf posakónazóls. Þess vegna er ekki þörf á að breyta skammti. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (fjöldi=6, kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín./1,73 m²), var AUC fyrir posakónazól mjög breytilegt [$> 96\%$ CV (fráviksstuðull (coefficient of variance))] samanborið við aðra nýrnahópa [$< 40\%$ CV]. Þar sem brotthvarf posakónazóls um nýru er óverulegt er hins vegar ekki búist við að veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf posakónazóls og engin breyting á skammti er ráðlögð. Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun.

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posakónazól töflur. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posakónazól töflum.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 400 mg skammts af posakónazóli mixtúru, dreifu hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh Class A), miðlungsmikla (Child-Pugh Class B) eða verulega (Child-Pugh Class C) skerta lifrarstarfsemi (sex í hverjum hópi) var meðalgildi AUC 1,3 til 1,6-falt hærra miðað við sambærilegan samanburðarhóp einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þéttni óbundins lyfs var ekki mæld og ekki er hægt að útiloka að aukning á útsetningu fyrir óbundnu posakónazóli sé meiri en sú 60% aukning sem sést hefur á heildar AUC. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengdist frá u.þ.b. 27 klst. til allt að ~43 klst. hjá hvorum hóp fyrir sig. Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til verulega skerta lifrarstarfsemi en gæta skal varúðar vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu í plasma.

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posakónazól töflur. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posakónazól töflum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og þegar önnur azól-sveppalyf eiga í hlut sáust áhrif sem tengjast hömlun á myndun sterahormóna í rannsóknum á eiturverkunum posakónazóls eftir endurtekna skammta. Bælandi áhrif á nýrnahettur komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á rottur og hunda við útsetningu sem var jafnmikil eða meiri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Uppsöfnun fosfólípíða í taugum kom fram hjá hundum sem fengu skammt í ≥ 3 mánuði við minni altæka útsetningu en næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Þessi niðurstaða sást ekki hjá öpum sem fengu skammta í eitt ár. Í tólf mánaða rannsókn á eiturverkunum á taugar hjá hundum og öpum, komu ekki fram áhrif á starfsemi mið- og úttaugakerfis við altæka útsetningu sem var meiri en sú sem næst við meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða í lungum sem leiddi til útvíkkunar og teppu í lungnablöðrum kom fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í tvö ár. Þessar niðurstöður benda ekki endilega til mögulegra breytinga á starfsemi hjá mönnum.

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc- bil, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við hámarks plasmabéttni sem var 8,5-falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Hjartaómskoðun gaf ekki til kynna vanstarfsemi hjarta í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 2,1 falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 2,1-falt og 8,5 falt hærri, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á æxlun, burðarmáls- og eftirburðarþroska voru gerðar á rottum. Við útsetningu, sem var lægri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum, olli posakónazól breytingum á beinagrind og vansköpun, erfiðri fæðingu, lengri meðgöngu, minnkun á meðalfjölda afkvæma í goti og minni lífvænleika eftir fæðingu. Hjá kanínum hafði posakónazól eiturverkanir á fóstur við útsetningu sem er meiri en næst við meðferðarskammta. Eins og við á um önnur azól-sveppalyf var talið að þessi áhrif á æxlun hafi verið vegna meðferðartengdra áhrifa á steramyndun.

Posakónazól hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Í forklínískri rannsókn með gjöf posakónazóls í bláæð hjá mjög ungum hundum (gefið frá 2-8 vikna aldri) kom fram aukin á tíðni stækkunar á heilahólfi hjá meðhöndluðum dýrum miðað við samanburðarhóp. Eftir 5 mánaða meðferðarhlé var enginn munur á tíðni stækkunar á heilahólfi hjá samanburðarhópi miðað við meðhöndluð dýr. Enginn afbrigðileiki varðandi taugakerfi, hegðun eða þroska hjá hundunum kom fram tengt þessari niðurstöðu og svipaðar niðurstöður varðandi heila sáust hvorki við gjöf posakónazóls til inntöku hjá ungum hundum (4 daga til 9 mánaða) né gjöf posakónazóls í bláæð hjá ungum hundum (10 vikna til 23 vikna). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósa asetat súkkínat

Örkristallaður sellulósi

Hýdroxýlprópýlsellulósi (E463)

Kísill af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type)

Natríumkroskarmellósi

Magnesiumsterat

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól

Makrógól 3350

Títaníumtvíoxíð (E171)

Talkúm

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Noxafil 100 mg magasýruþolnar töflur eru pakkaðar í lagskiptar PVC/pólýklórþríflúoretýlen þynnur með gegnumþrýstanlegri álhimnu.

Noxafil magasýruþolnar töflur eru pakkaðar í þynnur í öskjur með 24 (2x12) eða 96 (8x12) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. október 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Noxafil 300 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af posakónazóli.

Hver ml inniheldur 18 mg af posakónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 462 mg (20 mmól) af natríum.

Hvert hettuglas inniheldur 6.680 mg af sýklódextríni (sem Betadex súlfóbútíl eter natríum (SBECD)).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus til gulleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Noxafil innrennslisþykkni, lausn er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis

Noxafil innrennslisþykkni, lausn er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola þessi lyf ekki;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfóterícín B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki ítrakónazól;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúkónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;

Skilgreiningin á því að svara ekki meðferð er versnun á sýkingu eða engin batamerki eftir að minnsta 7 daga fyrri meðferðarskammta af virku sveppalyfi.

Noxafil innrennslisþykkni, lausn er einnig ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingahópum fullorðinna og barna frá 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Sjúklingum sem fá lyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes) með það að markmiði að ná fram sjúkdómshléi, og sem búast má við að leiði til viðvarandi daufkyrningafæðar og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar;
- Sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) og fá háskammta ónæmisbælandi meðferð við hýsilssótt (graft versus host disease (GVHD)) og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Noxafil mixtúru, dreifu varðandi notkun við hvítsveppasýkingu í munni og koki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð sveppasýkinga eða reynslu af stuðningsmeðferð hjá sjúklingum í mikilli áhættu þar sem posakónazól er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar.

Skammtar

Noxafil fæst einnig til inntöku (Noxafil 100 mg magasýruþolnar töflur, 40 mg/ml mixtúra, dreifa og 300 mg magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa). Ráðlagt er að skipta yfir í lyfjaform til inntöku um leið og ástand sjúklingsins leyfir (sjá kafla 4.4).

Ráðlagðir skammtar eru sýndir í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar í samræmi við ábendingu

| Ábending | Skammtur og meðferðarlengd (Sjá kafla 5.2) |
|--|---|
| Meðferð við ífarandi aspergillosis (aðeins fyrir fullorðna) | Hleðsluskammtur er 300 mg af Noxafil (300 mg af innrennslisþykki, lausn eða þrjár 100 mg töflur) tvisvar á dag fyrsta daginn, síðan 300 mg (300 mg af innrennslisþykki, lausn eða þrjár 100 mg töflur) einu sinni á sólarhring eftir það. Sérhvern töfluskammt má taka án tillits til fæðuneyslu. Ráðlagður heildartími meðferðar er 6-12 vikur. Skipti milli meðferðar í bláæð og til inntöku er viðeigandi þegar klínísk ábending er fyrir því. |
| Þrálátar ífarandi sveppasýkingar (IFI)/Sjúklingar með þrálátar ífarandi sveppasýkingar sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1 st line therapy) | Fullorðnir: Hleðsluskammtur er 300 mg af Noxafil tvisvar á dag fyrsta daginn, síðan 300 mg einu sinni á sólarhring. Meðferðarlengd fer eftir alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, bata eftir ónæmisbælingu og klínískri svörun. |
| | Börn á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára: Hleðsluskammtur er 6 mg/kg (upp í að hámarki 300 mg) tvisvar á dag fyrsta daginn, síðan 6 mg/kg (upp í að hámarki 300 mg) einu sinni á dag eftir það. Meðferðarlengd fer eftir alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, bata eftir ónæmisbælingu og klínískri svörun. |
| Fyrirbyggjandi gegn ífarandi sveppasýkingum | Fullorðnir: Hleðsluskammtur er 300 mg af Noxafil tvisvar á dag fyrsta daginn, síðan 300 mg einu sinni á sólarhring. Meðferðarlengd byggist á bata eftir daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Noxafil nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkyrningafæðar og halda henni áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 500 frumur/mm ³ . |
| | Börn á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára: Hleðsluskammtur er 6 mg/kg (upp í að hámarki 300 mg) tvisvar á dag fyrsta daginn, síðan 6 mg/kg (upp í að hámarki 300 mg) einu sinni á sólarhring. Meðferðarlengd byggist á bata eftir daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Noxafil nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkyrningafæðar og halda henni áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 500 frumur/mm ³ . |

Gefa á Noxafil með hægu innrennsli á u.þ.b. 90 mínútum um miðlæga bláæðalínu, þ.m.t miðlægan bláæðalegg (central venous catheter) eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð (peripherally inserted central catheter (PICC)). Ekki má gefa Noxafil innrennsliþykkni, lausn með inndælingu (bolus). Ef miðlægur bláæðaleggur er ekki tiltækur má gefa stakt innrennsli um útlægan bláæðalegg. Þegar lyfið er gefið um útlægan bláæðalegg skal gefa lyfið á u.þ.b. 30 mínútum (sjá kafla 4.8 og 6.6).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <50 ml/mín.), er gert ráð fyrir að hjálparefni innrennsliþykkisins, (Betadex súlfóbútýl eter natríum (SBECD)), safnist upp. Fyrir þessa sjúklinga ætti að nota Noxafil lyfjaform til inntöku nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun Noxafil innrennsliþykkis, lausnar. Fylgjst skal náið með kreatínínþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um áhrif skertrar lifrarástarfsemi (þ.m.t. Child-Pugh C flokkun á langvinnnum lifrarsjúkdómum) á lyfjahvörf posakónazóls sýna aukna plasmaútsetningu miðað við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarástarfsemi en benda ekki til að breyta þurfi skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlegt er að gæta varúðar vegna hugsanlegrar aukinnar útsetningar í plasma.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posakónazóls hjá börnum yngri en 2 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir. Noxafil innrennsliþykkni, lausn er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Þynna þarf Noxafil innrennsliþykkni, lausn fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 6.6). Gefa á Noxafil með hægu innrennsli á u.þ.b. 90 mínútum um miðlæga bláæðalínu, þ.m.t miðlægan bláæðalegg eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8). Ekki má gefa Noxafil innrennsliþykkni, lausn með inndælingu (bolus).

Ef miðlægur bláæðaleggur er ekki tiltækur má gefa stakt innrennsli um útlægan bláæðalegg. Þegar lyfið er gefið um útlægan bláæðalegg skal gefa lyfið á u.þ.b. 30 mínútum til að draga úr líkum á aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf CYP3A4 hvarfefna terfenadíns, astemizóls, cisapríðs, pímozíðs, halofantríns eða kínidíns þar sem það getur leitt til hækkunar á plasmáþéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og örsjaldan torsades de pointes (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliða gjöf HMG-CoA redúktasa hemlanna simvastatíns, lovastatíns og atorvastatíns (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf í upphafi meðferðar og meðan skammtaádlögun stendur yfir með venetoclaxi hjá sjúklingum með langvinnu eitilfrumuhvítblæði (Chronic Lymphocytic Leukaemia) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um krossofnæmi milli posakónazóls og annarra azólsveppalyfja. Gæta skal varúðar þegar posakónazóli er ávísað handa sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azólyfjum.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá áhrifum á lifur (t.d. hækkanir á ALAT, ASAT, alkalífosfatasa, heildar bilirúbíni og/eða klínísk lifrabólga) meðan á meðferð með posakónazóli stóð. Hækkun á niðurstöðum lifrarprófa gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt og í sumum tilvikum urðu þessi gildi aftur eðlileg án þess að meðferð væri hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegri áhrifum á lifur, sem hafa leitt til dauða.

Gæta skal varúðar við notkun posakónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem takmörkuð klínísk reynsla er af notkun þess og vegna þess að plasmabéttni posakónazóls getur hugsanlega verið hærrí hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Vegna breytileika á útsetningu ætti að fylgjast náið með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi m.t.t. gegnumbrots sveppasýkinga (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum rannsókna á rannsóknarstofu (sérstaklega varðandi lifrarpróf og bílibrúbín). Íhuga skal að hætta notkun posakónazóls ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc lenging

Sum azólyf hafa tengst lengingu á QTc bili. Posakónazól má ekki gefa með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og vitað er að valda lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.3 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið sjúklingum með kvilla/ástand sem veldur hjartsláttartruflunum svo sem:

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTcbili
- Hjartavöðvakvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
- Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
- Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
- Samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QTcbil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).

Fylgjast skal með og leiðréttá eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumbéttni, áður en meðferð með posakónazóli hefst og meðan á henni stendur.

Hjá sjúklingum var meðalgildi hámarksþéttni í plasma (C_{max}) eftir gjöf posakónazóls innrennslisþykkis, lausnar 4-falt hærra samanborið við eftir gjöf mixtúru. Ekki er hægt að útiloka aukin áhrif á QTc bil. Einkum skal gæta varúðar í þeim tilfellum þegar posakónazól er gefið útlægt þar sem ráðlagður innrennslistími, 30 mínútur getur aukið C_{max} enn frekar.

Lyfjamilliverkanir

Posakónazól er CYP3A4 hemill og ætti einungis að nota það við sérstakar aðstæður meðan á meðferð stendur með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Míðazólám og önnur benzodíazepín

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn og hugsanlegri öndunarbælingu við samhliða gjöf posakónazóls og hvers konar benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. míðazólám, tríazólám, alprazólám) ætti einungis að íhuga gjöf ef brýna nauðsyn ber til. Íhuga skal að aðlaga skammta benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun vinkristíns

Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd eiturverkun á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum m.a. flogum, úttaugakvilla, heilkenni ofseytingar þvagstemmaþvaka (SIADH; *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) og garnalömunarstíflu. Eingöngu má gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun venetoclax

Samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla, þ.m.t. posakónazóls og CYP3A4 hvarfefnisins venetoclax getur aukið eiturverkanir af völdum venetoclax og þar með talið hættu á æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) og daufkyrningafæð (sjá kafla 4.3 og 4.5). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax fyrir ítarlegri upplýsingar.

Rífamýcín sýklalyf (rífampicín, rífabútín), ákveðin flogaveikilyf (fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal, primidón) og efavírenz.

Posakónazólþéttni getur lækkað verulega í samsetningu með þessum lyfjum, því skal forðast notkun samhliða posakónazóli nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

Plasmaútsetning

Plasmaþéttni eftir gjöf posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar í bláæð er yfirleitt hærri en sú sem fæst með posakónazól mixtúru, dreifu. Plasmaþéttni posakónazóls getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum eftir gjöf posakónazóls (sjá kafla 5.2).

Tilvik blóðsegareks

Tilvik blóðsegareks hafa verið tilgreind sem hugsanleg áhætta fyrir posakónazól innrennslisþykkni, lausn í bláæð, en þau komu ekki fram í klínískum rannsóknum. Segabláæðabólga (thrombophlebitis) kom fram í klínískum rannsóknum. Fylgjast skal vel með öllum einkennum segarekstilvika (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Natríum

Lyfið inniheldur 462 mg (20 mmól) af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 23% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Daglegur hámarksskammtur lyfsins jafngildir 46% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Noxafil 300 mg innrennslisþykkni, lausn telst innihalda mikið natríum. Einkum skal hafa þetta í huga hjá þeim sem eru á natríumskertu mataræði.

Sýklódextrín

Lyfið inniheldur 6.680 mg af sýklódextríni í hverju hettuglasi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eftirfarandi upplýsingar fengust úr gögnum með posakónazól mixtúru, dreifu eða töflum. Allar milliverkanir við posakónazól mixtúru, dreifu eru einnig taldar eiga við posakónazól innrennslisþykkni, lausn, fyrir utan þær sem varða áhrif á frásog posakónazóls (vegna sýrustigs í meltingarvökva (pH) og þarmahreyfinga).

Áhrif annarra lyfja á posakónazól

Posakónazól umbrotnar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) útfleði *in vitro*. Því geta hemlar (t.d. verapamíl, cíklósporín, kínidín, klaritrómýcín, erytrómýcín o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rífampicín, rífabútín, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkad eða lækkað plasmaþéttni posakónazóls.

Rífabútín

Rífabútín (300 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} (hámarksþéttni í plasma) og minnkaði AUC (flatarmál undir blóðþéttniferli-tímaferli) fyrir posakónazól í 57% og 51%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns og svipaðra virkja (t.d. rífampicín) nema að

ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan. Sjá einnig aftar varðandi áhrif posakónazóls á plasmabéttni rífabútíns.

Efavírenz

Efavírenz (400 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{\max} posakónazóls um 45% og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 50%. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og efavírenz nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Fosamprenavír

Samhliða notkun fosamprenavírs og posakónazóls getur leitt til lækkunar á plasmabéttni posakónazóls. Ef þörf er á samhliða gjöf skal hafa náðið eftirlit með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga. Endurteknir skammtar af fosamprenavír (700 mg tvisvar á dag í 10 daga) lækkuðu C_{\max} fyrir posakónazól mixtúru, dreifu um 21% og minnkuðu AUC um 23% (200 mg einu sinni á dag fyrsta daginn, 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi, síðan 400 mg tvisvar á dag í 8 daga). Áhrif posakónazóls á þéttni fosamprenavírs þegar fosamprenavír er gefið samhliða rítónavíri eru ekki þekkt.

Fenýtoín

Fenýtoín (200 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{\max} og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 41% og 50%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og fenýtóíns og svipaðra virkja (t.d. karbamazepín, fenobarbital, primidón) nema ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Áhrif posakónazóls á önnur lyf

Posakónazól er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliða gjöf posakónazóls og CYP3A4 hvarfefna getur leitt til mikillar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum eins og fram kemur aftur varðandi áhrif á tacrolimus, sirolimus, atazanavír og mídazólám. Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru í bláæð og hugsanlega getur þurft að minnka skammt CYP3A4 hvarfefnisins. Ef posakónazól er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem eru gefin til inntöku, og þar sem aukin plasmabéttni getur tengst óásætlanlegum aukaverkunum, skal fylgjast vandlega með plasmabéttni CYP3A4 hvarfefnisins og/eða aukaverkunum og breyta skammtinum eftir þörfum.

Terfenadín, astemizól, cisapríð, pimozið, halofantrín og kínidín (CYP3A4 hvarfefni)

Ekki má gefa posakónazól samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, pimoziði, halofantríni eða kínidíni. Gjöf samhliða getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes (sjá kafla 4.3).

Ergotalkalóíðar

Posakónazól getur hækkað plasmabéttni ergotalkalóíða (ergotamíns og tvíhýdróergotamíns), sem getur valdið korndrjólæitrun (ergotism). Posakónazól og ergotalkalóíða má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, lovastatín og atorvastatín)

Posakónazól getur hækkað verulega plasmabéttni HMG-CoA redúktasahemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Meðferð með þessum HMG-CoA redúktasahemlum skal stöðva meðan á meðferð með posakónazóli stendur þar sem hækkun á þéttni þess hefur tengst rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

Vinka alkalóíðar

Flestir vinka alkalóíðar (t.d. vinkristín og vinblastín) eru hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Posakónazól getur aukið plasmabéttni vinka alkalóíða sem getur valdið eituverkunum á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum. Þess vegna má eingöngu gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði.

Rífabútín

Posakónazól til inntöku jók C_{max} og AUC fyrir rífabútín um 31% og 72%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá einnig framfar varðandi áhrif rífabútíns á plasmabéttni posakónazóls). Ef þessi lyf eru gefin samhliða er ráðlegt að fylgjast vandlega með heildarfjölda blóðfrumna (full blood counts) og aukaverkunum sem tengjast hækkaðri þéttni rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu).

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í stökum skammti) að meðaltali 6,7föld og 8,9föld (á bilinu 3,1 til 17,5föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posakónazóls á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna þess hversu útsetning fyrir posakónazóli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posakónazól sé gefið samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitid er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posakónazóli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Þéttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posakónazóli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmtum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og AUC breytist þegar posakónazól er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarþéttni. Þess vegna skal stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náið með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Cíklósporín

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af cíklósporíni, hækkaði posakónazól, mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag þéttni cíklósporíns það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á cíklósporínþéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posakónazóli hjá sjúklingum sem eru á cíklósporínmeðferð á að minnka skammt cíklósporíns (t.d. í um það bil þrjá fjórðu af þeim skammti sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni cíklósporíns meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posakónazólmeðferð er hætt á að breyta cíklósporín skammtinn eftir þörfum.

Takrolimus

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir takrolimus (0,05 mg/kg líkamsþyngdar stakur skammtur) um 121% og 358%, talið í sömu röð. Í rannsóknum á klínískri virkni var tilkynnt um klínískt marktækar milliverkanir sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og/eða stöðvunar á meðferð með posakónazóli. Þegar meðferð með posakónazóli er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá takrolimus, skal minnka skammt takrolimus (t.d í u.þ.b. þriðjung af núverandi skammti). Eftir það skal fylgjast vel með blóðþéttni takrolimus meðan á samhliðanotkun stendur og þegar meðferð með posakónazóli er hætt og breyta á skammti takrolimus eftir þörfum.

HIV próteasahemlar

Þar sem HIV próteasahemlar eru hvarfefni CYP3A4, er gert ráð fyrir að posakónazól muni hækka plasmabéttni þessara andretróveirulyfja. Eftir gjöf posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs (300 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 2,6falt og 3,7falt (á bilinu 1,2 til 26falt), talið í sömu röð. Eftir gjöf posakónazóls mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs og ritonavírs (300/100 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 1,5falt og 2,5falt (á bilinu 0,9 til 4,1falt), talið í sömu röð. Viðbót posakónazóls við meðferð með atazanavíri eða meðferð með atazanavíri ásamt ritonavíri tengdist hækkun á plasmabéttni bilirúbíns. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum og eiturverkunum sem tengjast andretróveirulyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 meðan posakónazól er gefið samhliða.

Míðazólami og önnur benzodíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) útsetningu (AUC) fyrir míðazólami sem gefið var í bláæð (0,05 mg/kg) um 83%. Í annarri

rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð (0,4 mg í stökum skammti) að meðaltali 1,3- og 4,6-falt (á bilinu 1,7 til 6,4-falt), talið í sömu röð, eftir endurtekna skammta af posakónazóli (200 mg tvisvar á dag í 7 daga). Posakónazól mixtúra, dreifa 400 mg tvisvar á dag í 7 daga jók C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð 1,6 og 6,2-falt (á bilinu 1,6 til 7,6-falt), talið í sömu röð. Báðir posakónazólskammtarnir juku C_{max} og AUC mídazólams 2,2 og 4,5-falt, talið í sömu röð, þegar það var gefið til inntöku (2 mg stakur skammtur til inntöku). Posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg eða 400 mg) jók auk þess meðallokahelmingunartími mídazólams úr u.þ.b. 3-4 klst. í 8-10 klst. meðan þessi lyf voru gefin samhliða. Vegna hættu á að slæving dragist á langinn er mælt með að hugleiða breytingu á skömmtum þegar posakónazól er gefið samhliða benzodíazepínlyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. mídazólami, triazolami, alprazolami) (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. diltíazem, verapamil, nifedipín, nisoldipín)

Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með tilliti til aukaverkana og eiturverkana sem tengjast kalsíumgangalokum þegar posakónazól er gefið samhliða. Hugsanlega getur þurft að breyta skammti kalsíumgangaloka.

Digoxín

Gjöf annarra azólyfja hefur tengst hækkun á digoxínþéttni. Þess vegna gæti posakónazól hækkað plasmáþéttni digoxíns og skal því fylgjast með digoxínþéttni þegar meðferð með posakónazóli er hafin eða hætt.

Súlfonýlúrealyf

Glúkósapéttni lækkaði hjá sumum heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar glipizíð var gefið samhliða posakónazóli. Ráðlegt er að fylgjast með glúkósapéttni hjá sykursýkissjúklingum.

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotnar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakónazóls, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakónazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

Samanborið við gjöf venetoclax 400 mg eingöngu, jók samhliðagjöf 300 mg af posakónazóli, öflugur hemill CYP3A, og venetoclax 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum, C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, talið í sömu röð (sjá kafla 4.3 og 4.4). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun posakónazóls á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Posakónazól má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður vegi augljóslega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Posakónazól skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur verið rannsakað hvort posakónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstagjöf þegar meðferð með posakónazóli hefst.

Frjósemi

Posakónazól hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (sambærilegt við 2,8 falda útsetningu sem fékkst við 300 mg skammt í bláæð hjá mönnum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (sambærilegt við 3,4 falda útsetningu sem fékkst við 300 mg skammt í bláæð hjá sjúklingum). Ekki er klínísk reynsla til að hægt sé að meta áhrif posakónazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem greint hefur verið frá ákveðnum aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfuga o.s.frv.) við notkun posakónazóls, sem hugsanlega geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, er nauðsynlegt að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi eru aðallega fengnar úr rannsóknum á mixtúru, dreifu.

Öryggi posakónazól mixtúru, dreifu hefur verið metið hjá > 2.400 sjúklingum og heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti og hækkun bilirúbíns.

Posakónazól innrennslisþykkni, lausn

Öryggi posakónazól innrennslisþykkni, lausnar hefur verið metið hjá 72 heilbrigðum sjálfbóðaliðum og 268 sjúklingum sem tóku þátt í klínískri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð við sveppasýkingu. Öryggi posakónazól innrennslisþykkni, lausnar og posakónazól tafna hefur verið metið hjá 288 sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á ífarandi aspergillosis, af þeim fékk 161 sjúklingur innrennslisþykkni, lausn og 127 sjúklingar fengu töfluformið.

Posakónazól innrennslisþykkni, lausn var metið hjá sjúklingum með mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni og hjá sjúklingum sem hafa fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna og eru eingöngu með hýsilssótt eða í hættu á að fá hýsilssótt. Hámarkstími útsetningar eftir innrennslisþykkni, lausn var styttri en eftir mixtúru, dreifu. Plasmaútsetning eftir innrennslislausn var meiri en eftir mixtúru, dreifu.

Í fyrstu rannsóknum á heilbrigðum sjálfbóðaliðum, þar sem posakónazól var gefið í stökum skammti með innrennslis á u.þ.b. 30 mínútum um útlægan bláæðalegg var tíðni viðbragða á innrennslisstað 12% (tíðni segabláæðabólgu var 4%). Posakónazól gefið í mörgum skömmum um útlægan bláæðalegg voru tengdir segabláæðabólgu (tíðni 60%). Því var posakónazól gefið um miðlægan bláæðalegg í síðari rannsóknum. Ef miðlægur bláæðaleggur var ekki tiltækur, mátti gefa sjúklingi stakt innrennslis á 30 mínútum um útlægan bláæðalegg. Lengri innrennslitími við útlæga gjöf en 30 mínútur leiðir til hærri tíðni viðbragða á innrennslisstað og segabláæðabólgu.

Öryggi posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar hefur verið metið hjá 268 sjúklingum í klínískum rannsóknum. Sjúklingar tóku þátt rannsókn án samanburðar á lyfjahvörfum og öryggi posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar þegar það var gefið sem fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum (rannsókn 5520). Ellefu sjúklingar fengu stakan skammt af 200 mg posakónazóli innrennslisþykkni, lausn, 21 sjúklingur fékk 200 mg skammt á sólarhring í 14 daga (miðgildi) og 237 sjúklingar fengu 300 mg skammt á sólarhring í 9 daga (miðgildi). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eftir gjöf umfram 28 daga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá öldruðum.

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá (>25%) og kom fram meðan á meðferð með 300 mg posakónazól innrennslis einu sinni á dag stóð var niðurgangur (32%).

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá (>1%) sem leiddi til þess að meðferð með 300 mg posakónazól innrennsli einu sinni á dag var hætt var brátt mergfrumuhvítblæði.

Öryggi posakónazól taflna og innrennslisþykknis, lausnar var einnig kannað í samanburðarrannsókn á meðferð við ífarandi aspergillosis. Hámarks lengd meðferðar við ífarandi aspergillosis var svipuð og í rannsókn á mixtúru, dreifu til björgunarmeðferðar (salvage treatment) og var lengri en í fyrirbyggjandi meðferð með töflum eða innrennslisþykkni, lausn.

Öryggi posakónazól magsýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu og innrennslisþykknis lausnar
 Öryggi posakónazól magsýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu og innrennslisþykknis, lausnar til fyrirbyggjandi notkunar hefur verið metið hjá 115 sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára. Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi sem voru þegar með þekkta daufkyrningafæð eða búast mátti við daufkyrningafæð fengu posakónazól í skammtinum 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eða 6 mg/kg.

Tilkynntar aukaverkanir voru almennt sambærilegar við þær sem búast má við hjá börnum með krabbamein sem gangast undir meðferð við illkynja sjúkdómi eða öryggi við notkun posakónazóls hjá fullorðnum.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá (>2%) meðan á meðferð stóð voru hækkun alanínamínótransferasa (2,6%), hækkun aspartatamínótransferasa (3,5%) og útbrot (2,6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni*

| | |
|-----------------------------|--|
| Blód og eitlar | |
| Algengar: | daufkyrningafæð |
| Sjaldgæfar: | blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eosínfíklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta |
| Mjög sjaldgæfar: | þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), sega-blóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing |
| Ónæmiskerfi | |
| Sjaldgæfar: | ofnæmisviðbrögð |
| Mjög sjaldgæfar: | ofnæmi |
| Innkirtlar | |
| Mjög sjaldgæfar: | vanstarfsemi nýrnahettna, lækkun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism) |
| Efnaskipti og næring | |
| Algengar: | blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnésíumlækkun |
| Sjaldgæfar: | blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun |
| Geðræn vandamál | |
| Sjaldgæfar: | óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir |
| Mjög sjaldgæfar: | geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi |
| Taugakerfi | |
| Algengar: | náladofi, sundl, svefnþrunging, höfuðverkur, bragðskynstruflun |
| Sjaldgæfar: | krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi |
| Mjög sjaldgæfar: | heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlið |
| Augu | |
| Sjaldgæfar: | þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa |

| | |
|--|---|
| Mjög sjaldgæfar: | tvísýni, sjónsviðseyða |
| Eyru og vöfundarhús | |
| Mjög sjaldgæfar: | heyrnarskerðing |
| Hjarta | |
| Sjaldgæfar: | heilkenni lengingar á QT bili [§] , óeðlilegt hjartalínurit [§] , hjartsláttarónot, hægsláttur, aukaslög ofan slegla, hraðsláttur |
| Mjög sjaldgæfar: | margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep |
| Æðar | |
| Algengar: | háþrýstingur |
| Sjaldgæfar: | lágþrýstingur, segabláæðabólga, æðabólga |
| Mjög sjaldgæfar: | lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| Sjaldgæfar: | hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleruitic pain) hraðöndun |
| Mjög sjaldgæfar: | lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar: | ógleði |
| Algengar: | uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi |
| Sjaldgæfar: | brísbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni |
| Mjög sjaldgæfar: | blæðing í meltingarfærum, garnastífla |
| Lifur og gall | |
| Algengar: | hækkuð gildi lifrarprófa (ALThækkun, ASThækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalísks fosfatasa, GGThækkun) |
| Sjaldgæfar: | skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturverkanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi |
| Mjög sjaldgæfar: | lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis) |
| Húð og undirhúð | |
| Algengar: | útbrot, kláði |
| Sjaldgæfar: | sáramyndun í munni, skalli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar |
| Mjög sjaldgæfar: | Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot |
| Stoðkerfi og bandvefur | |
| Sjaldgæfar: | bakverkur, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, verkur í útlim |
| Nýru og þvægfæri | |
| Sjaldgæfar: | bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatíníns í blóði |
| Mjög sjaldgæfar: | nýrnapiplablóðsýring, millivefsbólga í nýrum |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| Sjaldgæfar: | truflanir á tíðablæðingum |
| Mjög sjaldgæfar: | verkur í brjóstum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Algengar: | hiti, þróttleysi, þreyta |
| Sjaldgæfar: | bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, verkur á innrennslisstað, segamyndun á innrennslisstað, slímhúðarbólga |
| Mjög sjaldgæfar: | bjúgur í tungu, bjúgur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Sjaldgæfar: | breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa |

*Byggt á aukaverkunum sem komu fram með mixtúru, dreifu, magasýrupólum töflum, innrennslisþykkni, lausn og magasýrupólum mixtúrufti og leysi, dreifu.

[§]Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum lifrarskemmdum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er á ofskömmun posakónazól innrennslisþykkni, lausn.

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar sem fengu posakónazól mixtúru, dreifu í skömmum allt að 1.600 mg/dag ekki eftir neinum öðrum aukaverkunum en þeim sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu minni skammta. Ofskömmun fyrir slysi kom fyrir hjá einum sjúklingi sem tók posakónazól mixtúru, dreifu 1.200 mg tvisvar á dag í 3 daga. Rannsakandi tók ekki eftir neinum aukaverkunum.

Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun posakónazóls. Íhuga má stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazolafleiður, ATC flokkur: J02AC04.

Verkunarháttur

Posakónazól hamlar ensíminu lanosteról 14 α -demetylase (CYP51), sem hvetur nauðsynlegt þrep í lífefnamyndun ergosteróls.

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posakónazól er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*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* og *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posakónazól sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posakónazól gegn þessum tegundum.

Eftirfarandi *in vitro* gögn liggja fyrir en klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt. Í eftirlitsrannsókn sem fór fram á árunum 2010-2018 á > 3.000 einangruðum myglusveppum sýndu 90% sveppa sem ekki voru af tegundinni *Aspergillus* eftirfarandi lágmarksheftistyrk (MIC) *in vitro*: gildi fyrir *Mucorales* spp (n=81) var 2 mg/l; gildi fyrir *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) var 2 mg/l; gildi fyrir *Exophiala dermatitidis* (n=15) var 0,5 mg/l og gildi fyrir *Purpureocillium lilacinum* (n=21) var 1 mg/l.

Ónæmi

Klínískt einangraðir sveppir með minnkandi næmi fyrir posakónazóli hafa greinst. Meginverkunarháttur ónæmis eru útskiptingar í markpróteininu CYP51.

Faraldsfræðileg þröskulds-gildi fyrir *Aspergillus spp* byggð á faraldsfræðilegum viðmiðum (Epidemiological Cut-off (ECOFF)).

ECOFF gildi fyrir posakónazól sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF gildi:

- *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

Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus spp*. ECOFF gildi jafngilda ekki klínískum næmismörkum.

Næmismörk

EUCAST næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk posakónazóls [næmi (S); ónæmi (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

Eins og er liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um klínísk næmismörk fyrir aðrar tegundir *Candida*.

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

Notkun samsettra sveppalyfjameðferða ætti ekki að minnka verkun, hvorki posakónazóls né annarra meðferða; þó eru eins og er engar klínískar vísbendingar um að samsett meðferð veiti viðbótarávinning.

Klínísk reynsla

Samantekt á niðurstöðum úr rannsóknnum yfirferðar (bridging study) á posakónazól innrennslisþykkni, lausn

Í rannsókn 5520 sem var fjölsetra rannsókn án samanburðar var lagt mat á lyfjahvörf, öryggi og þol posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar.

Alls tóku 279 einstaklingar þátt í rannsókn 5520, þar af voru 268 sem fengu a.m.k. einn skammt af posakónazóli innrennslisþykkni, lausn. Hjá rannsóknarhópi 0 var þol metið eftir stakan skammt af posakónazóli innrennslisþykkni, lausn þegar það var gefið um miðlægan æðalegg.

Rannsóknarhópur 1 og 2 samanstóð af einstaklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni og höfðu nýlega fengið krabbameinslyfjameðferð og voru með eða búist var við að þeir fengju verulega daufkyrningafæð. Tveir mismunandi skammtahópar voru metnir í rannsóknarhópum 1 og 2: 200 mg tvisvar á dag á 1. degi, og síðan 200 mg einu sinni á dag eftir það (rannsóknahópur 1) og 300 mg tvisvar á dag á 1. degi, og síðan 300 mg einu sinni á dag eftir það (rannsóknahópur 2).

Í rannsóknarhóp 3 voru: 1) sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni sem höfðu nýlega fengið krabbameinslyfjameðferð og voru með eða búist var við að þeir fengju verulega daufkyrningafæð, og 2) sjúklingar sem höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og voru á ónæmisbælandi meðferð til þess að fyrirbyggja hýsilssótt eða við hýsilssótt. Þessar gerðir sjúklinga höfðu áður verið rannsakaðar í lykilsamanburðarrannsókn á posakónazól mixtúru, dreifu. Byggt á lyfjahvörfum og öryggisniðurstöðum hjá rannsóknarhópi 1 og 2, fengu allir í rannsóknarhópi 3, 300 mg tvisvar á dag á 1. degi, og síðan 300 mg einu sinni á dag.

Meðalaldur allra þátttakendanna var 51 ár (á bilinu 18-82 ára), 95% voru af hvítum kynstofni, aðalþjóðerni var ekki af spænskum eða rómönskum uppruna (92%) og 55% voru karlar. Í

rannsókninni fengu 155 (65%) einstaklingar með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni meðferð og 82 (35%) einstaklingar sem höfðu fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna sem frumsjúkdóma við upphaf rannsóknarinnar.

Röð blóðsýna voru tekin til að meta lyfjahvörf á 1. degi og við jafnvægi á 14. degi hjá öllum í rannsóknarhóp 1. og 2. og á 10. degi hjá undirhópi sjúklinga í rannsóknarhópi 3. Þessi lyfjahvarfagreining sýndi að 94% þátttakendanna sem fengu meðferð með 300 mg skammti einu sinni á dag náðu meðalþéttni við jafnvægi, á milli 500-2.500 ng/ml [Meðalþéttni posakónazóls við jafnvægi, reiknað sem AUC/skammtabil (24 klst.)]. Þessi útsetning var valin m.t.t. lyfjahvarfa/lyfhrifa posakónazóls mixtúru, dreifu. Þátttakendur sem fengu 300 mg einu sinni á dag náðu meðalþéttni við jafnvægi sem nam 1.500 ng/ml.

Samantekt rannsóknar á posakónazól innrennslisþykknri, lausn og töflum við ífarandi aspergillosis

Öryggi og verkun posakónazóls til meðferðar hjá sjúklingum með ífarandi aspergillosis var metin í tvíblindri samanburðarannsókn (rannsókn 69) hjá 575 sjúklingum með staðfesta, líklega eða hugsanlega ífarandi sveppasýkingu samkvæmt EORTC/MSG skilmerkjum.

Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með posakónazóli (n=288) innrennslisþykknri, lausn eða töflum í skammtinum 300 mg einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum á 1. degi). Sjúklingar á samanburðarlyfinu fengu meðferð með vorikónazóli (n=287) og var gefinn 6 mg/kg skammtur í bláæð tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring eða 300 mg skammtur til inntöku tvisvar sinnum á 1. degi og eftir það 200 mg tvisvar sinnum á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var 67 dagar (posakónazól) og 64 dagar (vorikónazól).

Af þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT, intent-to-treat-population) (allir þátttakendur sem fengu a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu) fengu 288 sjúklingar posakónazól og 287 sjúklingar vorikónazól. Heildarþýðið samanstendur af undirhópi allra þátttakenda innan þýðisins sem ætlunin var að meðhöndla sem samkvæmt óháðu mati voru með staðfesta eða líklega ífarandi aspergillosis: 163 þátttakendur með posakónazóli og 171 þátttakandi með vorikónazóli. Yfirlit yfir dauðsföll af hvaða orsök sem er og klíniska heildarsvörum hjá þessum tveimur hópum má finna annars vegar í töflu 3 og hins vegar í töflu 4.

Tafla 3. Rannsókn 1 á meðferð með posakónazóli við ífarandi aspergillosis: Dauðsföll af hvaða orsök sem á degi 42 og degi 84 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) og heildarþýðinu

| Þýði | Posakónazól | | Vorikónazól | | Mismunur* (95% CI) |
|---|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------------|
| | N | N (%) | N | N (%) | |
| Dauðsföll hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 42 | 288 | 44 (15,3) | 287 | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6; 1,0) |
| Dauðsföll hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla á degi 84 | 288 | 81 (28,1) | 287 | 88 (30,7) | -2,5 % (-9,9; 4,9) |
| Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 42 | 163 | 31 (19,0) | 171 | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2; 8,8) |
| Dauðsföll hjá heildarþýðinu á degi 84 | 163 | 56 (34,4) | 171 | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9; 13,1) |

* Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir slembiröðunarþáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vegið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað).

Tafla 4. Rannsókn 1 á meðferð með posakónazóli við ífarandi aspergíllis: Klínísk heildarsvörun í viku 6 og viku 12 hjá heildarþýðinu

| Þýði | Posakónazól | | Vorikónazól | | Mismunur* (95 % CI) |
|--|-------------|-----------------|-------------|-----------------|---------------------|
| | N | Árangursrík (%) | N | Árangursrík (%) | |
| Klínísk heildarsvörun hjá heildarþýðinu eftir 6 vikur | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0.6% (-11,2; 10,1) |
| Klínísk heildarsvörun hjá heildarþýðinu eftir 12 vikur | 163 | 69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4% (-13,9; 7,1) |

* Árangursrík klínísk heildarsvörun var skilgreind sem lifun með svörun að hluta til eða fullkominni svörun Aðlagður meðferðarmunur á grundvelli aðferðar Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir slembiröðunarþáttum (hættu á dauðsfalli/slæmri útkomu, vegið Cochran-Mantel-Haenszel próf var notað.

Samantekt á niðurstöðum úr rannsóknum yfirferðar (bridging study) á posakónazól magasýrupolið mixtúrduft og leysi, dreifu og innrennslisþykkni, lausn

Lyfjahlöf og öryggi posakónazól innrennslisþykkni, lausnar og magasýrupólins mixtúrdufts og leysis, dreifu var metið hjá 115 börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára í óslembaðri, fjölsetra opinri rannsókn með skammtahækkun í þrepum (rannsókn 097). Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi sem voru þegar með þekktu dauðfyrningafæð eða búast mátti við dauðfyrningafæð fengu posakónazól í skömmtunum 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eða 6,0 mg/kg daglega (tvisvar sinnum á 1. degi). Allir 115 þátttakendurnir fengu í upphafi poskónazól innrennslisþykkni, lausn í að minnsta kosti 7 daga og hjá 63 þátttakendum var skipt yfir í magasýrupolið mixtúrduft og leysi, dreifu. Meðalheildartími meðferðar (poskónazól innrennslisþykkni, lausn og magasýrupolið mixtúrduft og leysir, dreifa) allra þátttakenda sem fengu meðferð var 20,6 dagar (sjá kafla 5.2).

Samantekt á rannsóknum á posakónazól mixtúru, dreifu

Ífarandi aspergíllis

Posakónazól mixtúra, dreifa 800 mg/dag skipt niður í skammta var metið til meðferðar á ífarandi aspergíllis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem ekki svaraði amfótericíni B (að meðtöldum lípósómformum) eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir þessum lyfjum í rannsókn á björgunarmeðferð (salvage therapy study) án samanburðar. Klínískar niðurstöður voru bornar saman við niðurstöður ytri viðmiðunarhóps sem fenginn var úr afturvirkri greiningu á læknaáhrifum. Ytri viðmiðunarhópurinn samanstóð af 86 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með hefðbundinni meðferð (eins og áður nefnt) aðallega á sama tíma og sama stað og sjúklingarnir sem voru meðhöndlaðir með posakónazóli. Flest af aspergíllis tilvikunum voru talin vera óviðráðanleg fyrir meðferð bæði í posakónazól hópnun (88%) og í ytri viðmiðunarhópnun (79%).

Eins og sýnt er í töflu 5, sást árangursrík svörun (algjör eða nokkur hjöðnun) við lok meðferðar hjá 42% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með posakónazóli samanborið við 26% hjá ytri hópi. Engu að síður var þetta ekki áreiðanleg, slembiröðuð samanburðarrannsókn og verður því að skoða með varúð allan samanburð við ytri viðmiðunarhópnun.

Tafla 5. Heildarvirkni posakónazóls mixtúru, dreifu við lok meðferðar á ífarandi aspergíllis samanborið við ytri viðmiðunarhóp

| | Posakónazól mixtúra, dreifa | Ytri viðmiðunarhópur |
|---|-----------------------------|----------------------|
| Heildarsvörun | 45/107 (42%) | 22/86 (26%) |
| Árangur eftir tegundum | | |
| Allar sveppafræðilega staðfestar <i>Aspergillus</i> teg. 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%) |

¹ Aðrar minna algengar tegundir eða óþekktar tegundir meðtaldar

| | | | | |
|-------------------|------|-------|------|-------|
| <i>A. terreus</i> | 4/14 | (29%) | 2/13 | (15%) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 | (60%) | 2/7 | (29%) |

Fusarium tegundir

Ellefu af 24 sjúklingum með staðfesta eða líklega fusariosis sýkingu voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 124 daga og í allt að 212 daga. Af átján sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli, voru sjö sjúklingar flokkaðir sem svarendur.

Chromoblastomycosis/Mycetoma

Níu af 11 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag, deilt í skammta, í að miðgildi 268 daga og í allt að 377 daga. Fimm þessara sjúklinga voru með chromoblastomycosis vegna *Fonsecaea pedrosoi* og 4 voru með mycetoma, aðallega vegna *Madurella* tegunda.

Coccidioidomycosis

Ellefu af 16 sjúklingum voru meðhöndlaðir með góðum árangri (við lok meðferðar var alger bati eða nokkur hjöðnun á merkjum og einkennum sem voru til staðar við upphafsgildi) með posakónazóli mixtúru, dreifu 800 mg/dag deilt í skammta, í að miðgildi 296 daga og í allt að 460 daga.

Fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum (Rannsóknir 316 og 1899)

Tvær slembaðar samanburðarrannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð voru gerðar hjá sjúklingum í sem voru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Rannsókn 316 var slembuð, tvíblind rannsókn á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól hylki (400 mg einu sinni á dag) hjá sjúklingum sem höfðu fengið ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna og voru með hýsilssótt. Aðalendapunktur verkunar var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar 16 vikum eftir slembival, samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar meðan á meðferð stóð (frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins + 7 dagar). Meirihluti (377/600, [63%]) sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með bráða 2. eða 3. gráðu eða langvinna útbreidda (extensive) hýsilssótt (195/600, [32,5%]) þegar rannsóknin hófst. Meðallengd meðferðar var 80 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 77 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól.

Rannsókn 1899 var slembuð rannsókn, blinduð fyrir matsaðilum (evaluator blinded), á posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg þrisvar á dag) með samanburði við flúkónazól dreifu (400 mg einu sinni á dag) eða ítrakónazól mixtúru, lausn (200 mg tvisvar á dag) hjá sjúklingum með daufkyrningafæð sem voru á frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni. Aðalendapunktur verkunar varð tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar á meðferðartímanum samkvæmt álitni utanaðkomandi óháðrar, blindaðrar sérfræðinganeftdar. Lykilaukaendapunktur var tíðni staðfestar/líklegrar ífarandi sveppasýkingar 100 dögum eftir slembival. Nýgreining bráðs mergfrumuhvítblæðis var algengasti undirliggjandi sjúkdómurinn (435/602, [72%]). Meðallengd meðferðar var 29 dagar hjá þeim sem fengu posakónazól og 25 dagar hjá þeim sem fengu flúkónazól/ítrakónazól.

Í báðum rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð var aspergillosis algengasta gegnumbrotssýkingin. Niðurstöður úr báðum rannsóknunum eru í töflum 6 og 7. Tíðni gegnumbrots *Aspergillus* sýkingar var lægri hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með posakónazóli miðað við samanburðarhópinn.

Tafla 6. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a | P-gildi |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi sveppasýkingu | | | |
| Meðferðartímabil^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Ákveðið tímabil^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Tafla 7. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingum

| Rannsókn | Posakónazól mixtúra, dreifa | Samanburðarlyf ^a |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Hlutfall (%) sjúklinga með staðfesta/líklega ífarandi Apergillosis | | |
| Meðferðartímabil^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Ákveðið tímabil^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (5) | 21/299 (7) |

FLU = flúkónazól; ITZ = ítrakónazól; POS = posakónazól.

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

b: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum; í rannsókn 316 náði tímabilið frá fyrsta skammti til síðasta skammts rannsóknarlyfsins að viðbættum 7 dögum.

c: Í rannsókn 1899 náði tímabilið frá slembivali til 100 daga eftir slembival; í rannsókn 316 náði tímabilið frá upphafsdegi rannsóknarinnar til 111 daga eftir upphaf hennar.

d: Allir valdir með slembivali

e: Allir meðhöndlaðir

Í rannsókn 1899 kom í ljós veruleg lækkun á dánartíðni óháð orsök, posakónazóli í vil [POS 49/304 (16%) á móti FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. Byggt á Kaplan-Meier mati, voru líkur á lifun í allt að 100 daga eftir slembival marktækt meiri hjá þeim sem fengu posakónazól. Sýnt var fram á þennan ávinning varðandi lifun þegar greiningin var gerð með tilliti til dauðsfalla af hvaða orsök sem var (p= 0,0354) og jafnframt dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum (p= 0,0209).

Í rannsókn 316 var heildardánartíðni svipuð (POS, 25%; FLU, 28%), samt sem áður var hlutfall dauðsfalla sem tengdust ífarandi sveppasýkingum marktækt lægra hjá POShópnum (4/301 samanborið við FLUhópinn (12/299; P= 0,0413).

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun posakónazóls innrennsliþykkni, lausn hjá börnum.

Þrír sjúklingar á aldrinum 14-17 ára voru meðhöndlaðir með posakónzól innrennslisþykki, lausn og töflum 300 mg/dag (tvisvar sinnum 1. daginn og eftir það einu sinni á sólarhring) í rannsókn á meðferð við ífarandi aspergillus.

Öryggi og verkun posakónazóls (Noxafil magasýrupólíð mixtúruduft og leysir, dreifa; Noxafil innrennslisþykki, lausn) hefur verið staðfest hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára. Notkun posakónazóls hjá þessum aldurshópi er studd gögnum úr fullnægjandi og vel stýrðum rannsóknum á posakónazóli hjá fullorðnum og upplýsingum um lyfjahvörf og öryggi úr rannsóknum hjá börnum (sjá kafla 5.2). Engin ný ræsimerki sem tengdust notkun posakónazóls komu upp hjá börnum í rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Noxafil hjá börnum yngri en 2 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Mat á hjartalínuriti

Fjöldi tímajafnaðra hjartalínurita, sem voru tekin á 12 klukkustunda tímabili, fengust fyrir og meðan á gjöf posakónazól mixtúru, dreifu stóð (400 mg tvisvar á dag með fiturikum máltíðum) hjá 173 heilbrigðum sjálfboðaliðum, bæði konum og körlum, á aldrinum 18 til 85 ára. Engar klínískt mikilvægar breytingar frá grunnlínu komu fram á meðallengd QTc bils (Fridericia).

5.2 Lyfjahvörf

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fylgni sást á milli heildarútsetningar fyrir lyfinu deilt með lágmarksheftistyrk (AUC/MIC) og klínískrar útkomu. Marktökuhlutfall (critical ratio) hjá sjúklingum með *Aspergillus-sýkingu* var ~200. Sérstaklega mikilvægt er að tryggja að hámarksplasmaþéttni náist hjá sjúklingum sem eru sýktir af *Aspergillus* (sjá kafla 4.2 og 5.2 varðandi ráðlagða skömmtunaráætlun).

Dreifing

Eftir gjöf 300 mg posakónazóls innrennslisþykkis, lausnar á u.þ.b. 90 mínútum var meðal hámarksplasmaþéttni í lok innrennslis 3.280 ng/ml (74% CV). Eftir stakan skammt og endurtekna skammta á ráðlögðu skammtabili (200 300 mg) eru lyfjahvörf posakónazóls í réttu hlutfalli við skammta. Dreifingarrúmmál posakónazóls er 261 l, sem bendir til dreifingar utanæða.

Posakónazól er mikið próteinbundið (>98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

Engin aðalumbrotsefni posakónazóls eru í blóðrásinni. Af umbrotsefnum í blóðrásinni er meirihlutinn glúkúróníðtengingar posakónazóls og aðeins minni háttar magn oxaðra (CYP450 miðluð) umbrotsefna greindust. Umbrotsefni sem skildust út með þvagi og hægðum voru u.þ.b. 17% af gefnum geislamerktum skammti posakónazóls mixtúru, dreifu.

Brotthvarf

Eftir gjöf 300 mg af posakónazóli innrennslisþykki, lausn er brotthvarf posakónazóls hægt, með meðalhelmingunartímann ($t_{1/2}$) 27 klst. og meðalúthreinsun 7,3 l/klst. Eftir gjöf ¹⁴C-posakónazóls sem mixtúru, dreifu, fannst geislavirkni aðallega í hægðum (77% af geislamerktum skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið og skilst 14% af geislamerktum skammti út í þvagi (< 0,2% af geislavirkum skammti er móðurefnið). Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir 6 daga með 300 mg skammti (einu sinni á dag eftir hleðsluskammt tvisvar sinnum á 1. degi).

Aukningin á plasmáþéttni posakónazóls í kjölfar gjafar á stökum skammti af posakónazóli innrennslisþykki, lausn nam meiru en það sem telst vera í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 50-200 mg, til samanburðar þá var aukningin í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 200-300 mg.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis til að meta lyfjahvörf posakónazóls var áætluð þéttni posakónazóls við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af posakónazól innrennslisþykkni, lausn eða töflum einu sinni á sólarhring í kjölfar skammts tvisvar sinnum á 1. degi meðferðar við ífarandi aspergillosis og til fyrirbyggjandi meðferðar við ífarandi sveppasýkingum.

Tafla 8. Áætlað miðgildi (10. hundraðshlutmark, 90. hundraðshlutamark) plasmaþéttni posakónazóls við jafnvægi hjá þýði sjúklinga eftir gjöf 300 mg posakónazól innrennslisþykkni, lausnar eða taflna einu sinni á sólarhring (tvisvar sinnum 1. daginn)

| Meðferð | Þýði | C _{av} (ng/ml) | C _{min} (ng/ml) |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Tafla (fastandi) | Fyrirbyggjandi meðferð | 1.550 (874; 2.690) | 1.330 (667; 2.400) |
| | Meðferð við ífarandi aspergillosis | 1.780 (879; 3.540) | 1.490 (663; 3.230) |
| Innrennslisþykkni, lausn | Fyrirbyggjandi meðferð | 1.890 (1.100; 3.150) | 1.500 (745; 2.660) |
| | Meðferð við ífarandi aspergillosis | 2.240 (1.230; 4.160) | 1.780 (874; 3.620) |

Þýðisgreining á lyfjahvörfum posakónazóls hjá sjúklingum bendir til þess að kynþáttur, kyn, skert nýrnastarfsemi og sjúkdómur (fyrirbyggjandi eða meðferð) hafi ekki þýðingarmikil klínísk áhrif á lyfjahvörf posakónazóls.

Börn (< 18 ára)

Takmörkuð reynsla (N=3) er af notkun posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar hjá börnum í rannsóknum á meðferð við ífarandi aspergillosis (sjá kafla 4.2 og 5.3).

Í töflu 9 eru sýnd meðalgildi lyfjahvarfabreyta eftir gjöf endurtekinna skammta posakónazóls innrennslisþykkni, lausnar og posakónazóls magasýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu hjá börnum með daufrýningafæð í aldurshópnum 2 til yngri en 18 ára. Sjúklingunum var skipt í tvo aldurshópa og fengu posakónazól innrennslisþykkni, lausn og posakónazól magasýrupolið mixtúruduft og leysi, dreifu í skömmtunum 6 mg/kg (hámark 300 mg) einu sinni á dag (tvisvar á 1. degi) (sjá kafla 5.1).

Tafla 9. Yfirlit yfir margfeldismeðaltal (geometric mean) lyfjahvarfabreyta við jafnvægi (% Geometric CV) eftir endurtekna skammta með posakónazól innrennslisþykkni, lausn og posakónazól magasýrupólnu mixtúrdufti og leysi, dreifu 6 mg/kg hjá börnum með daufkyrningafæð eða börnum þar sem búast mátti við daufkyrningafæð.

| Aldurs- hópur | Tegund skammts | N | AUC _{0-24 klst.} (ng·klst./ml) | C _{av} * (ng/ml) | C _{max} (ng/ml) | C _{min} (ng/ml) | T _{max} † (klst.) | CL/F‡ (l/klst.) |
|------------------|-------------------|----|--|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|
| 2 til <7 ára | IV | 17 | 31.100 (48,9) | 1.300 (48,9) | 3.060 (54,1) | 626 (104,8) | 1,75 (1,57- 1,83) | 3,27 (49,3) |
| | PFS | 7 | 23.000 (47,3) | 960 (47,3) | 1.510 (43,4) | 542 (68,8) | 4,00 (2,17- 7,92) | 4,60 (35,2) |
| 7 til 17 ára | IV | 24 | 44.200 (41,5) | 1.840 (41,5) | 3.340 (39,4) | 1.160 (60,4) | 1,77 (1,33- 6,00) | 4,76 (55,7) |
| | PFS | 12 | 25.000 (184,3) | 1.040 (184,3) | 1.370 (178,5) | 713 (300,6) | 2,78 (0,00- 4,00) | 8,39 (190,3) |

IV= posakónazól innrennslisþykkni, lausn; PFS=posakónazól magasýrupólíð mixtúrduft og leysir, dreifa; AUC_{0-24 klst.} = Flatarmál undir blóðþéttniferli-tímaferli frá 0 til 24 klst.; C_{max} = hámarksþéttni sem kom fram; C_{min} = lágmarksplasmaþéttni sem kom fram; T_{max} = tími fram að hámarksplasmaþéttni; CL /F = heildarúthreinsun úr líkamanum
* C_{av} = meðalþéttni eftir tíma (þ.e. AUC_{0-24 klst.}/24klst.)
† Miðgildi (lágmark-hámark)
‡ Úthreinsun (CL fyrir IV og CL/F fyrir PFS)

Byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis þar sem lyfjahvörf posakónazóls voru metin og útsetning áætluð hjá börnum næst útsetningarmarkmið um meðalþéttni posakónazóls (C_{av}), sem nemur um það bil 1.200 ng/ml og C_{av} ≥ 500 ng/ml hjá um það bil 90% sjúklinga, með ráðlögðum skammti af posakónazól innrennslisþykkni, lausn og magasýrupólnu mixtúrdufti og leysi, dreifu. Með lyfjahvarfalíkani þýðis er áætluð meðalþéttni (C_{av}) ≥ 500 ng/ml hjá 90% barna sem vega að minnsta kosti 40 kg eftir gjöf fullorðinsskammts af posakónazól magasýrupólnum töflum (300 mg tvisvar sinnum á dag á 1. degi og 300 mg einu sinni á dag frá 2. degi).

Lyfjahvarfagreiningin á þýði varðandi notkun posakónazóls hjá börnum bendir til þess að aldur, kyn, skerðing á nýrnastarfsemi og þjóðerni hafi engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf posakónazóls.

Kyn

Lyfjahvörf posakónazóls innrennslisþykknis, lausnar eru sambærileg hjá körlum og konum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur var á öryggi hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum.

Lyfjahvarfalíkan þýðis fyrir posakónazól innrennslisþykkni, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posakónazóls sé aldurstengd. Meðalþéttni (C_{av}) posakónazóls er venjulega sambærileg hjá yngri og öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), þó er meðalþéttni 11% hærri hjá háöldruðum (≥ 80 ára). Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með háöldruðum sjúklingum með tilliti til aukaverkana.

Lyfjahvörf posakónazól taflna eru sambærileg hjá ungum og öldruðum einstaklingum (≥ 65 ára).

Munur á lyfjahvörfum á grundvelli aldurs er ekki talinn klínískt mikilvægur, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Kynþáttur

Upplýsingar um notkun posakónazól innrennslisþykkni, lausnar hjá mismunandi kynþáttum eru ófullnægjandi.

Smávægileg minnkun (16%) á AUC og C_{max} fyrir posakónazól varð hjá blökkumönnum samanborið við hvíta einstaklinga. Öryggissnið posakónazóls var svipað hjá blökkumönnum og hvítum einstaklingum.

Þyngd

Lyfjahvarfalíkan þýðis fyrir posakónazól innrennslisþykkni, lausn og töflur bendir til að úthreinsun posakónazóls tengist þyngd. Hjá sjúklingum > 120 kg lækkaði meðalþéttni um 25% og hjá sjúklingum < 50 kg hækkaði C_{av} um 19%. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem eru þyngri en 120 kg með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks skammts af posakónazól mixtúru, dreifu, hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (fjöldi=18, kreatínínúthreinsun ≥ 20 ml/mín./1,73 m²) engin áhrif á lyfjahvörf posakónazóls. Þess vegna er ekki þörf á að breyta skammti. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (fjöldi=6, kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín./1,73 m²), var AUC fyrir posakónazól mjög breytilegt [$> 96\%$ CV (fráviksstuðull (coefficient of variance))] samanborið við aðra nýrnahópa [$< 40\%$ CV]. Þar sem brotthvarf posakónazóls um nýru er óverulegt er hins vegar ekki búist við að veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf posakónazóls og engin breyting á skammti er ráðlögð. Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun. Vegna breytileika á útsetningu á að fylgjast náið með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi m.t.t. gegnumbrots sveppasýkinga (sjá kafla 4.2).

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posakónazól innrennslisþykkni, lausn. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posakónazól innrennslisþykkni, lausn.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 400 mg skammts af posakónazóli mixtúru, dreifu hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh Class A), miðlungsmikla (Child-Pugh Class B) eða verulega (Child-Pugh Class C) skerta lifrarstarfsemi (sex í hverjum hópi) var meðalgildi AUC 1,3 til 1,6falt hærra miðað við sambærilegan samanburðarhóp einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þéttni óbundins lyfs var ekki mæld og ekki er hægt að útiloka að aukning á útsetningu fyrir óbundnu posakónazóli sé meiri en sú 60% aukning sem sést hefur á heildar AUC. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengdist frá u.þ.b. 27 klst. til allt að ~43 klst. hjá hvorum hóp fyrir sig. Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til verulega skerta lifrarstarfsemi en gæta skal varúðar vegna mögulegrar aukinnar á útsetningu í plasma.

Svipaðar ráðleggingar eiga við um posakónazól innrennslisþykkni, lausn. Hins vegar hefur engin sértæk rannsókn verið gerð með posakónazól innrennslisþykkni, lausn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og þegar önnur azólsveppalyf eiga í hlut sáust áhrif sem tengjast hömlun á myndun sterahormóna í rannsóknum á eiturverkunum posakónazóls eftir endurtekna skammta. Bælandi áhrif á nýrnahettur komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á rottur og hunda við útsetningu sem var jafnmikil eða meiri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Uppsöfnun fosfólípíða í taugum kom fram hjá hundum sem fengu skammt í ≥ 3 mánuði við minni altæka útsetningu en næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Þessi niðurstaða sást ekki hjá öpum sem fengu skammta í eitt ár. Í tólf mánaða rannsókn á eiturverkunum á taugar hjá hundum og öpum, komu ekki fram áhrif á starfsemi mið- og úttaugakerfis við altæka útsetningu sem var meiri en sú sem næst við meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða í lungum sem leiddi til útvíkkunar og teppu í lungnablöðrum kom fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í tvö ár. Þessar niðurstöður benda ekki endilega til mögulegra breytinga á starfsemi hjá mönnum.

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc-bilum, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við hámarksplasmaþéttni sem er 8,9falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum eftir 300 mg innrennsli í bláæð. Hjartaómskoðun gaf ekki til kynna vanstarfsemi hjarta í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 2,2falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 2,2falt og 8,9falt hærri, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í rannsókn á endurteknum skömmtum hjá apa sem stóð yfir í 1 mánuð sást segamyndun/segarek í lungum sem ekki var skammtaháð. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Rannsóknir á æxlun, burðarmáls- og eftirburðarþroska voru gerðar á rottum. Við útsetningu, sem var lægri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum, olli posakónazól breytingum á beinagrind og vansköpun, erfðri fæðingu, lengri meðgöngu, minnkun á meðalfjölda afkvæma í goti og minni lífvænleika eftir fæðingu. Hjá kanínum hafði posakónazól eiturverkanir á fóstur við útsetningu sem er meiri en næst við meðferðarskammta. Eins og við á um önnur azólsveppalyf var talið að þessi áhrif á æxlun hafi verið vegna meðferðartengdra áhrifa á steramyndun.

Posakónazól hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Í forklínískri rannsókn með gjöf posakónazóls í bláæð hjá mjög ungum hundum (gefið frá 2-8 vikna aldri) kom fram aukin tíðni stækkunar á heilahólfi hjá meðhöndluðum dýrum miðað við samanburðarhóp. Eftir 5 mánaða meðferðarhlé var enginn munur á tíðni stækkunar á heilahólfi hjá samanburðarhópi miðað við meðhöndluð dýr. Enginn afbrigðileiki varðandi taugakerfi, hegðun eða þroska hjá hundunum kom fram tengt þessari niðurstöðu og svipaðar niðurstöður varðandi heila sáust hvorki við gjöf posakónazóls til inntöku hjá ungum hundum (4 daga til 9 mánaða) né gjöf posakónazóls í bláæð hjá ungum hundum (10 vikna til 23 vikna). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Betadex súlfóbútýl eter natríum (SBECD)

Tvínatríumedetat

Saltsýra [til að stilla pH]

Natríumhýdroxíð [til að stilla pH]

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Noxafil má ekki þynna með:

| |
|------------------------------------|
| Ringer laktat lausn |
| 5% glúkósa með Ringer laktat lausn |
| 4,2% natríumbíkarbonati |

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Til að koma í veg fyrir örverumengun á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma lausnina í kæli við 2°C til 8°C í 24 klst. Þetta lyf er eingöngu einnota.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með brómóbútýl gúmmítappa og álinnsigli, sem inniheldur 16,7 ml af lausn.

Pakkingastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um gjöf Noxafil innrennslisþykknis, lausnar

- Takið Noxafil hettuglasið úr ísskáp og látið ná stofuhita.
- Flytjið undir smitgát 16,7 ml af posakónazóli í innrennslispoka (eða glasi) sem inniheldur lausn, sem er samrýmanleg lyfinu (sjá lista yfir lyf hér fyrir neðan) með rúmmáli á bilinu 150 ml til 283 ml, allt eftir því hver lokapéttnin á að vera (ekki minni en 1 mg/ml og ekki meiri en 2 mg/ml).
- Gefið með hægu innrennsli á u.þ.b. 90 mínútum um miðlæga bláæðalínu, þ.m.t miðlægan bláæðalegg eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð. Ekki má gefa Noxafil innrennslisþykkni, lausn með inndælingu (bolus).
- Ef miðlægur bláæðaleggur er ekki tiltækur má gefa stakt innrennsli um útlægan bláæðalegg með rúmmáli sem gefur um það bil 2 mg/ml þynningu. Þegar lyfið er gefið um útlægan bláæðalegg skal gefa lyfið á u.þ.b. 30 mínútum.
ATH: Í klínískum rannsóknum komu fram aukaverkanir á innrennslisstað eftir endurteknaðum gjöf um sömu útlægu bláæðina (sjá kafla 4.8).
- Noxafil er eingöngu einnota.

Eftirtalin lyf má gefa á sama tíma í gegnum sömu innrennslisslöngu í bláæð (eða holnál) og Noxafil innrennslisþykkni, lausn:

| |
|-------------------------|
| Amíkacín sulfat |
| Casporfungin |
| Cíprófloxacín |
| Daptómýcín |
| Dóbútamín hýdróklóríð |
| Famótídín |
| Filgrastim |
| Gentamícín sulfat |
| Hýdrómorfón hýdróklóríð |
| Levofloxacín |
| Lórazepam |
| Meropenem |
| Micafungín |
| Morfín sulfat |
| Norepinefrín bitartrat |
| Kalíumklóríð |
| Vancomýcín hýdróklóríð |

Önnur lyf en þau sem talin eru upp í töflunni hér að framan má ekki gefa samtímis Noxafil um sömu innrennisslöngu (eða holnál).

Noxafil innrennisslyþykkni, lausn skal skoða fyrir gjöf lyfsins m.t.t. agna. Noxafil lausnin á að vera litlaus til fölgul. Litamismunur á þessu bili hefur ekki áhrif á gæði lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér fyrir neðan:

5% glúkósa í vatni
0,9% natríumklóríð
0,45% natríumklóríð
5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð
5% glúkósa og 0,9% natríumklóríð
5% glúkósa og 20 mEq KCl

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/004 1 hettuglas

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. október 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Noxafil 300 mg magasýruþolið mixtúruðuft og leysir, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 300 mg af posakónazóli. Eftir blöndun inniheldur magsýruþolna mixtúran, dreifan u.þ.b. 30 mg í ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,28 mg/ml af metýlparahýdroxýbenzóati (E218) og 0,04 mg/ml af própýlparahýdroxýbenzóati.

Lyfið inniheldur 47 mg af sórbítóli (E420).

Lyfið inniheldur 7 mg af própýlenglýkóli (E1520) í ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýruþolið mixtúruðuft og leysir, dreifa.

Beinhvít til gult duft

Leysirinn er skýjaður, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Noxafil magasýruþolið mixtúruðuft og leysir, dreifa er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum hjá börnum frá 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Ífarandi aspergillus hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;
- Fusariosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B eða hjá sjúklingum sem þola ekki amfóterícín B;
- Chromoblastomycosis og mycetoma hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki ítrakónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki ítrakónazól;
- Coccidioidomycosis hjá sjúklingum með sjúkdóm sem svarar ekki amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúkónazóli eða hjá sjúklingum sem þola ekki þessi lyf;

Skilgreiningin á því að svara ekki meðferð er versnun á sýkingu eða engin batamerki eftir að minnsta kosti 7 daga fyrri meðferðarskammta af virku sveppalyfi.

Noxafil magasýruþolið mixtúruðuft og leysir, dreifa er ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð við ífarandi sveppasýkingum hjá eftirtöldum sjúklingahópi barna frá 2 ára aldri:

- Sjúklingum sem fá lyfjameðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes) með það að markmiði að ná fram sjúkdómshléi, og sem búast má við að leiði til viðvarandi daufkýrningafæðar og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar;
- Sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) og fá háskammta ónæmisbælandi meðferð við hýsilssótt (graft versus host disease) og sem eru í mikilli hættu á að fá ífarandi sveppasýkingar.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Noxafil innrennsliþykknis, lausnar og magasýruþolinna taflna varðandi notkun í frummeðferð við ífarandi aspergillus.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Noxafil mixtúru, dreifu varðandi notkun við hvítsveppasýkingu í munni og koki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ekki má skipta á milli Noxafil magsýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu og Noxafil mixtúru, dreifu.

Noxafil magsýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa er eingöngu ætlað fyrir börn (<18 ára). Annað lyfjaform (Noxafil mixtúra, dreifa) er fánlegt fyrir fullorðna sjúklinga ≥ 18 ára.

Magasýruþolnu mixtúrudufti og leysi, dreifu má ekki skipta út fyrir mixtúru, dreifu og öfugt vegna mismunani skömmtunar þessara tveggja lyfjaforma. Því skal fylgja sérstökum skammtaleiðbeiningum fyrir hvort lyfjaform fyrir sig.

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð sveppasýkinga eða reynslu af stuðningsmeðferð hjá sjúklingum í mikilli áhættu þar sem posakónazól er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar.

Skammtar

Noxafil fæst einnig sem 40 mg/ml mixtúra, dreifa, 100 mg magasýruþolnar töflur og 300 mg innrennslisþykkni, lausn.

Skömmtun fyrir börn á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára er sýnd í töflu 1.

Hámarksskammtur, sem gefa má með 10 ml sprautu, er 8 ml sem fæst með því að nota einn skammtapoka af Noxafil magsýruþolnu mixtúrudufti og leysi, dreifu sem svarar til hámarksskammts sem er 240 mg (þ.e.a.s. ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem vega 40 kg). Fyrir börn sem vega >40 kg er ráðlagt að nota posakónazól töflur ef sjúklingur er fær um að gleypa töflur í heilu lagi. Vísað er í samantekt á eiginleikum taflnanna varðandi frekari skömmtunarleiðbeiningar.

Tafla 1. Rálagðir skammtar fyrir börn (2 ára til yngri en 18 ára) sem vega 10 til 40 kg.

| Þyngd (kg) | Skammtur (rúmmál) |
|------------|-------------------|
| 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) |

Á 1. degi er ráðlagður skammtur gefinn tvisvar.

Eftir 1. dag er ráðlagður skammtur gefinn einu sinni á dag.

Meðferðarlengd

Fyrir sjúklinga með þráláta ífarandi sveppasýkingu eða sjúklinga með þráláta ífarandi sveppasýkingu sem þola ekki fyrsta valkost meðferðar (1st line therapy) ætti meðferðarlengd að fara eftir alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, afturbata ónæmisbælingar og klínískri svörun.

Fyrir sjúklinga með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Noxafil við ífarandi sveppasýkingum nokkrum dögum áður en búist er við daufkyrningafæð og halda henni áfram í 7 daga eftir að daufkyrningafjöldi er kominn yfir 500 frumur á mm. Meðferðarlengd fer eftir afturbata daufkyrningafæðar eða ónæmisbælingar.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi er ekki talin hafa áhrif á lyfjahvörf posakónazóls og engar skammtabreytingar eru ráðlagðar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um áhrif skertrar lifrarstarfsemi (þ.m.t. Child-Pugh C flokkun á langvinnum lifrarsjúkdómum) á lyfjahvörf posakónazóls sýna aukna þéttni í plasma miðað við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi en benda ekki til að breyta þurfi skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlegt er að gæta varúðar vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu í plasma.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun posakónazóls hjá börnum yngri en 2 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Skammtinn á að gefa með inntöku innan 30 mínútna frá blöndun.

Noxafil magasýruþolið mixtúrduft og leysi, dreifu á að gefa með meðfylgjandi sprautum með tenntum enda.

Fyrir frekari upplýsingar um undirbúning og lyfjagjöf magsýruþolins mixtúrdufts og leysis, dreifu, sjá kafla 6.6 og notkunarleiðbeiningar.

Noxafil magasýruþolið mixtúrduft og leysi, dreifu má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf ergotalkalóíða (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf CYP3A4 hvarfefna terfenadíns, astemízóls, cisapríðs, pímozíðs, halofantríns eða kínidíns þar sem það getur leitt til hækkunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og örsjaldan til torsades de pointes (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliða gjöf HMG-CoA redúktasa hemlanna simvastatíns, lovastatíns og atorvastatíns (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf í upphafi meðferðar og meðan skammtaaðlögun stendur yfir með venetoclaxi hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (Chronic Lymphocytic Leukaemia) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um krossofnæmi milli posakónazóls og annarra azólsveppalyfja. Gæta skal varúðar þegar posakónazóli er ávísað sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azóllyfjum.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá áhrifum á lifur (t.d. litlar eða miðlungi miklar hækkanir á ALAT, ASAT, alkalífosfatasa, heildarbilirúbíni og/eða klínísk lifrabólga) meðan á meðferð með posakónazóli stóð. Hækkun á niðurstöðum lifrarprófa gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt og í sumum tilvikum urðu þessi gildi aftur eðlileg án þess að meðferð væri hætt. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegri áhrifum á lifur, sem hafa leitt til dauða.

Gæta skal varúðar við notkun posakónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem takmörkuð klínísk reynsla er af notkun þess og vegna þess að plasmabéttni posakónazóls getur hugsanlega verið hærrí hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Meta skal niðurstöður lifrarprófa í upphafi meðferðar og reglulega meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Hafa verður reglulegt eftirlit með tilliti til alvarlegri lifrarskaða hjá sjúklingum

þar sem niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar meðan á meðferð með posakónazóli stendur. Eftirlit með sjúklingi á að fela í sér mat á lifrarstarfsemi með hliðsjón af niðurstöðum frá rannsóknarstofu (sérstaklega varðandi lifrarpróf og bílibrúbín). Íhuga skal að hætta notkun posakónazóls ef klínísk einkenni benda til þess að um lifrarsjúkdóm sé að ræða.

QTc lenging

Sum azóllyf hafa tengst lengingu á QTc bili. Posakónazól má ekki gefa með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og vitað er að valda lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.3 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið sjúklingum með kvilla/ástand sem veldur hjartsláttartruflunum svo sem:

- Ættgenga eða áunna lengingu á QTcbili
 - Hjartavöðvakvilla, einkum ef hjartabilun er fyrir hendi
 - Hægan sínustakt (sinus bradycardia)
 - Fyrirliggjandi hjartsláttartruflanir með einkennum
 - Samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QTcbil (önnur en þau sem nefnd eru í kafla 4.3).
- Fylgjast skal með og leiðrétta eins og þarf truflanir á saltajafnvægi, sérstaklega þær sem taka til kalíum-, magnesíum- eða kalsíumbéttni, áður en meðferð með posakónazóli hefst og meðan á henni stendur.

Lyfjamilliverkanir

Posakónazól er CYP3A4 hemill og ætti einungis að nota það við sérstakar aðstæður meðan á meðferð stendur með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Míðazólám og önnur benzodíazepín

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn og hugsanlegri öndunarbælingu við samhliða gjöf posakónazóls og hvers konar benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. míðazólám, tríazólám, alprazólám) ætti einungis að íhuga gjöf ef brýna nauðsyn ber til. Íhuga skal að aðlaga skammta benzodíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun vinkristíns

Samhliða gjöf azólsveppalyfja, þ.m.t. posakónazól, og vinkristíns hefur verið tengd eiturverkun á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum m.a. flogum, úttaugakvilla, heilkenni ofseytingar þvagstemma vaka (SIADH; *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) og garnalömunarstíflu. Eingöngu má gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði (sjá kafla 4.5).

Eiturverkun venetoclax

Samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla, þ.m.t. posakónazóls og CYP3A4 hvarfefnisins venetoclax getur aukið eiturverkanir af völdum venetoclax og þar með talið hættu á æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) og daufkyrningafæð (sjá kafla 4.3 og 4.5). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax fyrir ítarlegri upplýsingar.

Rífamýcín sýklalyf (rífampicín, rífabútín), ákveðin flogaveikilyf (fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal, primidón) og efavírenz

Posakónazólbéttni getur lækkað verulega í samsetningu með þessum lyfjum; því skal forðast notkun samhliða posakónazóli nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

Plasmaútsetning

Plasmaþéttni posakónazóls eftir gjöf posakónazól taflna er yfirleitt hærri en sú sem fæst með posakónazól mixtúru, dreifu. Plasmaþéttni posakónazóls getur aukist með tímanum hjá sumum sjúklingum eftir gjöf posakónazóls taflna (sjá kafla 5.2).

Meltingartruflanir

Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum með slæmar meltingartruflanir (t.d. slæman niðurgang). Fylgjast skal náið með sjúklingum með slæman niðurgang eða uppköst með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga.

Metýlparahýdroxýbenzóat og própýlparahýdroxýbenzóat

Lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat (E 218) og própýlparahýdroxýbenzóat. Getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnu).

Sorbitól

Lyfið inniheldur 47 mg af sorbitóli (E420) í hverjum ml.

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 7 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverjum ml.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á posakónazól

Posakónazól umbrotnar með UDP glúkúróníðtengingu (fasa 2 ensím) og er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) útflæði *in vitro*. Því geta hemlar (t.d. verapamíl, cíklósporín, kínidín, klaritromýcín, erytromýcín o.s.frv.) eða virkjar (t.d. rífampicín, rífabútín, ákveðin flogaveikilyf o.s.frv.) þessara úthreinsunarleiða hækkað eða lækkað plasmáþéttu posakónazóls.

Rífabútín

Rífabútín (300 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} (hámarksþéttu í plasma) og minnkaði AUC (flatarmál undir blóðþéttuferli-tímaferli) fyrir posakónazól í 57% og 51%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns og svipaðra virkja (t.d. rífampicín) nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan. Sjá einnig aftar varðandi áhrif posakónazóls á plasmáþéttu rífabútíns.

Efavírenz

Efavírenz (400 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} posakónazóls um 45% og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 50%. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og efavírenz nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

Fosamprenavír

Samhliða notkun fosamprenavírs og posakónazóls getur leitt til lækkunar á plasmáþéttu posakónazóls. Ef þörf er á samhliða gjöf skal hafa náð eftirlit með tilliti til gegnumbrots sveppasýkinga. Endurteknir skammtar af fosamprenavír (700 mg tvisvar á dag í 10 daga) lækkuðu C_{max} fyrir posakónazól mixtúru, dreifu um 21% og minnkuðu AUC um 23% (200 mg einu sinni á dag fyrsta daginn, 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi, síðan 400 mg tvisvar á dag í 8 daga). Áhrif posakónazóls á þéttu fosamprenavírs þegar fosamprenavír er gefið samhliða rítónavíri eru ekki þekkt.

Fenýtoín

Fenýtoín (200 mg einu sinni á dag) lækkaði C_{max} og minnkaði AUC fyrir posakónazól um 41% og 50%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða notkun posakónazóls og fenýtóíns og svipaðra virkja (t.d. karbamazepín, fenobarbital, primidón) nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.

H₂-viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Engin klínískt mikilvæg áhrif komu fram þegar posakónazól töflur voru gefnar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum. Ekki er þörf á að breyta skammti posakónazól taflna þegar posakónazól töflur eru notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum, H₂-viðtakablokkum og prótónpumpuhemlum.

Áhrif posakónazóls á önnur lyf

Posakónazól er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliða gjöf posakónazóls og CYP3A4 hvarfefna getur leitt til mikillar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum eins og fram kemur aftar varðandi áhrif á tacrolimus, sirolimus, atazanavír og mídazolám. Gæta skal varúðar þegar posakónazól er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru í bláæð og hugsanlega getur þurft að minnka skammt CYP3A4 hvarfefnisins. Ef posakónazól er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem eru gefin til inntöku, og þar sem aukin plasmabéttni getur tengst óásættanlegum aukaverkunum, skal fylgjast vandlega með plasmabéttni CYP3A4 hvarfefnisins og/eða aukaverkunum og breyta skammtinum eftir þörfum. Nokkrar af milliverkanarannsóknunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfbodaliðum þar sem útsetning fyrir posakónazóli var meiri en hjá sjúklingum miðað við sömu skammta. Áhrif posakónazóls á CYP3A4 hvarfefni hjá sjúklingum geta hugsanlega verið heldur minni en áhrif sem sjást hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, einnig er gert ráð fyrir breytilegum áhrifum milli sjúklinga vegna mismunandi útsetningar fyrir posakónazóli hjá sjúklingum. Einnig geta áhrif samhliða gjafar posakónazóls á plasmabéttni CYP3A4 hvarfefna verið breytileg hjá sama sjúklingi.

Terfenadín, astemizól, cisapríð, pimozið, halofantrín og kínidín (CYP3A4 hvarfefni)

Ekki má gefa posakónazól samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, pimoziði, halofantríni eða kínidíni. Gjöf samhliða getur leitt til hækunar á plasmabéttni þessara lyfja, sem leiðir til lengingar á QTcbili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes (sjá kafla 4.3).

Ergotalkalóíðar

Posakónazól getur hækkað plasmabéttni ergotalkalóíða (ergotamíns og tvíhýdróergotamíns), sem getur valdið korndrjólæitrún (ergotism). Posakónazól og ergotalkalóíða má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, lovastatín og atorvastatín)

Posakónazól getur hækkað verulega plasmabéttni HMG-CoA redúktasahemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Meðferð með þessum HMG-CoA redúktasahemlum skal stöðva meðan á meðferð með posakónazóli stendur þar sem hækkun á béttni þess hefur tengst rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

Vinka alkalóíðar

Flestir vinka alkalóíðar (t.d. vinkristín og vinblastín) eru hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf azólsveppalyfja þ.m.t. posakónazól og vinkristíns hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4). Posakónazól getur aukið plasmabéttni vinka alkalóíða sem getur valdið eiturvefnum á taugar og öðrum alvarlegum aukaverkunum. Þess vegna má eingöngu gefa sjúklingum sem fá vinka alkalóíða, þ.m.t. vinkristín, azólsveppalyf, þ.m.t. posakónazól, ef engin önnur sveppalyfjameðferð er í boði.

Rífabútín

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir rífabútín um 31% og 72%, talið í sömu röð. Fordast skal samhliða notkun posakónazóls og rífabútíns nema ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan (sjá einnig framar varðandi áhrif rífabútíns á plasmabéttni posakónazóls). Ef þessi lyf eru gefin samhliða er ráðlegt að fylgjast vandlega með heildarfjölda blóðfrumna (full blood counts) og aukaverkunum sem tengjast hækkaðri béttni rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu).

Sirolimus

Eftir endurtekna skammta af posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag í 16 daga) varð hækkun á C_{max} og stækkun á AUC fyrir sirolimus (2 mg í stökum skammti) að meðaltali 6,7föld og 8,9-föld (á bilinu 3,1 til 17,5föld), talið í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif posakónazóls á sirolimus hjá sjúklingum eru óþekkt en gert er ráð fyrir mismunandi áhrifum vegna þess hversu útsetning fyrir posakónazóli er mismunandi hjá sjúklingum. Ekki er mælt með að posakónazól sé gefið samhliða sirolimus og það ætti að forðast eins og mögulegt er. Ef álitíð er að óumflýjanlegt sé að gefa lyfin saman er mælt með því að sirolimusskammturinn sé minnkaður umtalsvert í upphafi meðferðar með posakónazóli og að fylgjast reglulega með lágbéttni sirolimus í heilblóði. Béttni sirolimus ætti að mæla í upphafi, meðan á notkun samhliða stendur og í lok meðferðar með posakónazóli og gera á viðeigandi breytingar á sirolimusskömmtum. Hafa skal í huga að tengsl milli lágbéttni sirolimus og

AUC breytist þegar posakónazól er gefið samhliða. Þannig getur lágbéttni sirolimus, sem er innan venjulegs meðferðarbils, verið undir meðferðarbéttni. Þess vegna skal stefna að því að lágbéttni sé á efri hluta venjulegs meðferðarbils og fylgjast skal náið með klínískum einkennum, niðurstöðum rannsókna og vefjasýnum.

Cíklósporín

Hjá hjartaþegum á stöðugum skammti af cíklósporíni, hækkaði posakónazól, mixtúra, dreifa 200 mg einu sinni á dag þéttni cíklósporíns það mikið að minnka þurfti skammt. Í klínískum rannsóknum á verkun var greint frá tilvikum hækkunar á cíklósporínþéttni sem leiddu til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturvekana á nýru og eins banvæns tilviks heilakvilla í hvíta hluta heilavefs (leukoencephalopathy). Við upphaf meðferðar með posakónazóli hjá sjúklingum sem eru á cíklósporínmeðferð á að minnka skammt cíklósporíns (t.d. í um það bil þrjá fjórðu af þeim skammti sem notaður er fyrir). Eftir það á að fylgjast vel með blóðþéttni cíklósporíns meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar posakónazólmeðferð er hætt á að breyta cíklósporín skammtinn eftir þörfum.

Takrolimus

Posakónazól jók C_{max} og AUC fyrir takrolimus (0,05 mg/kg líkamsþyngdar stakur skammtur) um 121% og 358%, talið í sömu röð. Í rannsóknum á verkun var tilkynnt um klínískt marktækar milliverkanir sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar og/eða stöðvunar á meðferð með posakónazóli. Þegar meðferð með posakónazóli er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá takrolimus, skal minnka skammt takrolimus (t.d. í u.þ.b. þriðjung af núverandi skammti). Eftir það skal fylgjast vel með blóðþéttni takrolimus meðan á samhliðanotkun stendur og þegar meðferð með posakónazóli er hætt og breyta á skammti takrolimus eftir þörfum.

HIV próteasahemlar

Þar sem HIV próteasahemlar eru hvarfefni CYP3A4, er gert ráð fyrir að posakónazól muni hækka plasmabéttni þessara andretróveirulyfja. Eftir gjöf posakónazól mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs (300 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 2,6falt og 3,7falt (á bilinu 1,2 til 26falt), talið í sömu röð. Eftir gjöf posakónazóls mixtúru, dreifu (400 mg tvisvar á dag) og atazanavírs og ritonavírs (300/100 mg einu sinni á dag) samhliða í 7 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir atazanavír að meðaltali 1,5falt og 2,5falt (á bilinu 0,9 til 4,1falt), talið í sömu röð. Viðbót posakónazóls við meðferð með atazanavíri eða meðferð með atazanavíri ásamt ritonavíri tengdist hækkun á plasmabéttni bilirúbíns. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum og eiturvekunum sem tengjast andretróveirulyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 meðan posakónazól er gefið samhliða.

Mídazólami og önnur benzodíazepín-lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jók posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg einu sinni á dag í 10 daga) útsetningu (AUC) fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð (0,05 mg/kg) um 83%. Í annarri rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð (0,4 mg í stökum skammti) að meðaltali 1,3- og 4,6-falt (á bilinu 1,7 til 6,4-falt), talið í sömu röð, eftir endurtekna skammta af posakónazól mixtúru, dreifu (200 mg tvisvar á dag í 7 daga). Posakónazól mixtúra, dreifa 400 mg tvisvar á dag í 7 daga jók C_{max} og AUC fyrir mídazólami sem gefið var í bláæð 1,6 og 6,2-falt (á bilinu 1,6 til 7,6-falt), talið í sömu röð. Báðir posakónazólskammtarnir juku C_{max} og AUC mídazólams 2,2 og 4,5-falt, talið í sömu röð, þegar það var gefið til inntöku (2 mg stakur skammtur til inntöku). Posakónazól mixtúra, dreifa (200 mg eða 400 mg) jók auk þess meðalokahelmingunartíma mídazólams úr u.þ.b. 3-4 klst. í 8-10 klst. meðan þessi lyf voru gefin samhliða.

Vegna hættu á að slæving dragist á langinn er mælt með að hugleiða breytingu á skömmtum þegar posakónazól er gefið samhliða benzodíazepínlyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. mídazólami, triazolami, alprazolami) (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. diltíazem, verapamil, nifedipín, nisoldipín)

Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með tilliti til aukaverkana og eiturvekana sem tengjast kalsíumgangalokum þegar posakónazól er gefið samhliða. Hugsanlega getur þurft að breyta skammti kalsíumgangaloka.

Digoxín

Gjöf annarra azólyfja hefur tengst hækkun á digoxínþéttni. Þess vegna gæti posakónazól hækkað plasmáþéttni digoxíns og þess vegna þarf að fylgjast með digoxínþéttni þegar meðferð með posakónazóli er hafin eða hætt.

Súlfonýlúrealyf

Glúkósáþéttni lækkaði hjá sumum heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar glipizíð var gefið samhliða posakónazóli. Ráðlagt er að fylgjast með glúkósáþéttni hjá sykursýkissjúklingum.

All-trans retínósýra (ATRA) eða tretínóín

Þar sem ATRA umbrotar fyrir tilstilli CYP450 lifrarensíma, einkum CYP3A4, getur samhliða gjöf posakónazóls, sem er öflugur hemill CYP3A4, leitt til aukinnar útsetningar fyrir tretínóíni sem veldur auknum eiturverkunum (einkum blóðkalsíumhækkun). Fylgjast skal með kalsíumgildum í sermi og íhuga, ef þörf krefur, viðeigandi aðlögun tretínóín skammts meðan á meðferð með posakónazóli stendur og næstu daga eftir meðferð.

Venetoclax

Samanborið við gjöf venetoclax 400 mg eingöngu, jók samhliðagjöf 300 mg af posakónazóli, öflugur hemill CYP3A, og venetoclax 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum, C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, talið í sömu röð (sjá kafla 4.3 og 4.4). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun posakónazóls á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Posakónazól má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður vegi augljóslega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Posakónazól skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur verið rannsakað hvort posakónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með posakónazóli hefst.

Frjósemi

Posakónazól hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta sem námu allt að 180 mg/kg (3,4-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmáþéttni við jafnvægi hjá sjúklingum) eða kvenrotta við skammta sem námu allt að 45 mg/kg (2,6-föld 300 mg tafla á grundvelli plasmáþéttni við jafnvægi hjá sjúklingum). Engin klínísk reynsla er fyrirliggjandi til að hægt sé að meta áhrif posakónazóls á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem greint hefur verið frá ákveðnum aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfða o.s.frv.) við notkun posakónazóls, sem hugsanlega geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, er nauðsynlegt að gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi eru aðallega fengnar úr rannsóknum á mixtúru, dreifu. Öryggi posakónazóls mixtúru, dreifu hefur verið metið hjá > 2.400 sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lyfinu voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti og bilirúbínhækkun.

Öryggi posakónazól magsýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu og innrennslisþykknis lausnar
 Öryggi posakónazól magsýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu og innrennslisþykknis, lausnar til fyrirbyggjandi notkunar hefur verið metið hjá 115 sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru hækkun alanínamínótransferasa (2,6%), hækkun aspartatamínótransferasa (3,5%) og útbrot (2,6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni*

| | |
|---|--|
| Blóð og eitlar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | daufkyrningafæð blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eosínfíklafjöld, eitlastækkun, fleygdrep í milta þvageitrunarblóðlýsa (haemolytic uraemic syndrome), sega-blóðflögufæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), blóðfrumnafæð, storkukvilli, blæðing |
| Önæmiskerfi Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | öfnæmisviðbrögð öfnæmi |
| Innkirtlar Mjög sjaldgæfar: | vanstarfsemi nýrnahettna, lækun gónadótrópíns í blóði, sýndaraldósterónheilkenni (pseudoaldosteronism) |
| Efnaskipti og næring Algengar: Sjaldgæfar: | blóðsaltaójafnvægi, lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun |
| Geðræn vandamál Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | óeðlilegir draumar, ringlun, svefntruflanir geðrofsjúkdómur (psychotic disorder), þunglyndi |
| Taugakerfi Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar | náladofi, sundl, svefnþrungi, höfuðverkur, bragðskynstruflun krampar, taugakvilli, minnkað snertiskyn, skjálfti, málstol, svefnleysi heilablóðfall, heilakvilli, úttaugakvilli, yfirlíð |
| Augu Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | þokusýn, ljósfælni, minnkuð sjónskerpa tvísýni, sjónsviðseyða |
| Eyru og vöndurhús Mjög sjaldgæfar : | heyrnarskerðing |

| | |
|--|---|
| Hjarta Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | heilkenni lengingar á QT bili [§] , óeðlilegt hjartalínurit [§] , hjartsláttarónot, hægláttur, aukaslög frá gáttum, hraðsláttur margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes), skyndidauði, sleglahraðsláttur, hjarta- og öndunarstopp, hjartabilun, hjartadrep |
| Æðar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | háþrýstingur lágþrýstingur, æðabólga lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar: | hósti, blóðnasir, hiksti, nefstífla, takverkur (pleuritic pain), hraðöndun lungnaháþrýstingur, millivefslungnabólga, lungnabólga |
| Meltingarfæri Mjög algengar Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | ógleði uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, vindgangur, hægðatregða, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi brísbólga, þaninn kviður, garnabólga, óþægindi í efri hluta kviðar, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, bjúgur í munni blæðing í meltingarfærum, garnastífla |
| Lifur og gall Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hækkuð gildi lifrarprófa (ALThækkun, ASThækkun, bilirúbínhækkun, hækkun alkalískos fosfata, GGThækkun) skemmdir á lifrarfrumum, lifrabólga, gula, lifrarstækkun, gallteppa, eiturvekanir á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu, lifrar- og miltisstækkun, lifrareymsli, blakskjálfti (asterixis) |
| Húð og undirhúð Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | útbrot, kláði sáramyndun í munni, skalli, húðbólga, húðroði, depilblæðingar Stevens Johnson heilkenni, vessablöðruútbrot |
| Stoðkerfi og bandvefur Sjaldgæfar: | bakverkur, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, verkur í útlím |
| Nýru og þvagfæri Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | bráð nýrnabilun, nýrnabilun, hækkun kreatínins í blóði nýrnapiplablóðsýring, millivefsbólga í nýrum |
| Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | truflanir á tíðablæðingum verkur í brjóstum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: | hiti, þróttleysi, þreyta bjúgur, verkir, hrollur, slappleiki, óþægindi fyrir brjósti, óþol fyrir lyfjum, taugaspenna, slímhúðarbólga bjúgur í tungu, bjúgur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar: | breytingar á þéttni lyfja, lækkun á þéttni fosfórs í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjóstakassa |

*Byggt á aukaverkunum sem komu fram með mixtúru, dreifu, magasýruþolnum töflum, innrennslisþykkni, lausn og magasýruþolnu mixtúrudufti og leysi, dreifu.

[§]Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Lifur og gall

Við eftirlit með posakónazól mixtúru, dreifu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum lifrarskemmdum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun posakónazól magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu.

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar sem fengu posakónazól mixtúru, dreifu í skömmum allt að 1.600 mg/dag ekki eftir neinum öðrum aukaverkunum en þeim sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu minni skammta. Ofskömmun fyrir slysi kom fyrir hjá einum sjúklingi sem tók posakónazól mixtúru, dreifu 1.200 mg tvisvar á dag í 3 daga. Rannsakandi tók ekki eftir neinum aukaverkunum.

Posakónazól skilst ekki út með blóðskilun. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun posakónazóls. Íhuga má stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazolafleiður, ATC flokkur: J02AC04.

Verkunarháttur

Posakónazól hamlar ensíminu lanosteról 14 α -demetylase (CYP51), sem hvetur nauðsynlegt þrep í lífefnamyndun ergosteróls.

Örverufræði

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að posakónazól er virkt gegn eftirtöldum örverum: *Aspergillus* tegundum (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* tegundum (*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* og *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus* tegundum. Niðurstöður varðandi örverur benda til að posakónazól sé virkt gegn *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; klínískar niðurstöður eru samt sem áður enn of takmarkaðar til að meta áhrif posakónazól gegn þessum tegundum.

Eftirfarandi *in vitro* gögn liggja fyrir en klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt. Í eftirlitsrannsókn sem fór fram á árunum 2010–2018 á > 3.000 einangruðum myglusveppum sýndu 90% sveppa sem ekki voru af tegundinni *Aspergillus* eftirfarandi lágmarks heftistyrk (MIC) *in vitro*: gildi fyrir *Mucorales* spp (n=81) var 2 mg/l; gildi fyrir *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) var 2 mg/l; gildi fyrir *Exophiala dermatitidis* (n=15) var 0,5 mg/l og gildi fyrir *Purpureocillium lilacinum* (n=21) var 1 mg/l.

Ónæmi

Klínískt einangraðir sveppir með minnkandi næmi fyrir posakónazóli hafa greinst. Meginverkunarháttur ónæmis eru útskiptingar í markpróteininu CYP51.

Faraldsfræðileg þröskulds gildi fyrir *Aspergillus spp* (Epidemiological Cut-off (ECOFF)).

ECOFF gildi fyrir posakónazól sem greinir sveppi af villigerð frá einangruðum sveppum með áunnið ónæmi hafa verið ákvörðuð með aðferðafræði EUCAST.

EUCAST ECOFF gildi:

- *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

Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus spp*. ECOFF gildi jafngilda ekki klínískum næmismörkum.

Næmismörk

EUCAST næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk posakónazóls [næmi (S); ónæmi (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

Eins og er liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um klínísk næmismörk fyrir aðrar tegundir *Candida*.

Samsetning með öðrum sveppalyfjum

Notkun samsettrar sveppalyfjameðferðar ætti ekki að minnka verkun, hvorki posakónazóls né annarrar meðferðar; þó eru eins og er engar klínískar vísbendingar um að samsett meðferð veiti viðbótarávinning.

Klínísk reynsla

Samantekt á niðurstöðum úr rannsóknum yfirferðar (bridging study) á posakónazól magasýrupolið mixtúruduft og leysi, dreifu og innrennslisþykkni lausn

Lyfjahvörf og öryggi posakónazól innrennslisþykkni lausnar og magasýrupólins mixtúrudufts og leysis, dreifu var metið hjá 115 börnum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára í óslembaðri fjölsetra opninni rannsókn með skammtahækkun í þrepum (rannsókn 097). Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi sem voru þegar með þekktu daufkyrningafæð eða búast mátti við daufkyrningafæð fengu posakónazól í skömmtunum 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eða 6,0 mg/kg daglega (tvisvar sinnum á 1. degi). Allir 115 þátttakendurnir fengu í upphafi posakónazól innrennslisþykkni, lausn í að minnsta kosti 7 daga og hjá 63 þátttakendum var skipt yfir í magasýrupolið mixtúruduft og leysi, dreifu. Meðalheildartími meðferðar (posakónazól innrennslisþykkni, lausn og magasýrupolið mixtúruduft og leysis, dreifu) allra þátttakenda sem fengu meðferð var 20,6 dagar (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun posakónazóls hefur verið staðfest hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára. Notkun posakónazóls hjá þessum aldurshópi er studd gögnum úr fullnægjandi og vel stýrðum rannsóknum á posakónazóli hjá fullorðnum, upplýsingum um lyfjahvörf og öryggi úr rannsóknum hjá börnum og með lyfjavarfalíkönun (sjá kafla 5.2). Engin ný ræsimerki sem tengdust notkun posakónazóls komu upp hjá börnum í rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Noxafil hjá börnum yngri en 2 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Mat á hjartalínuriti

Fjöldi tímajafnaðra (time-matched) hjartalínurita sem voru tekin á 12 klukkustunda tímabili, fengust fyrir og meðan á gjöf posakónazól mixtúru, dreifu stóð (400 mg tvisvar á dag með fiturikum

máltíðum) hjá 173 heilbrigðum sjálfboðaliðum, bæði konum og körlum, á aldrinum 18 til 85 ára. Engar klínískt mikilvægar breytingar frá grunnlínu komu fram á meðallengd QTc bils (Fridericia).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Nýting magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu er um það bil 83%. Gjöf posakónazól magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu hjá fullorðnum sem höfðu neytt fituríkrar máltíðar hafði engin marktæk áhrif á AUC og leiddi til hóflegar (23% til 41%) hækkunar á C_{max} . Samkvæmt lyfjahvarfalíkani þýðis komu ekki í ljós marktæk áhrif máltíða á aðgengi posakónazól magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu hjá börnum 2 ára til yngri en 18 ára. Þess vegna má gefa magasýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu án tillits til fæðuneyslu.

Byggt á líkindum við magasýruþolnar töflur er ekki búist við að gjöf posakónazól magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu samhliða lyfjum sem hafa áhrif á sýrustig í maga eða magahreyfingar hafi marktæk áhrif á lyfjahvarfaútsetningu posakónazóls.

Gerð var *in vitro* leysnirannsókn til að meta áhrif alkóhóls (5, 10, 20 og 40%) á leysni Noxafil magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu. Hraðari losun posakónazóls varð úr Noxafil magasýruþolnu mixtúrudufti og leysi, dreifu þegar alkóhól var til staðar *in vitro*, sem getur truflað seinkaða losunareiginleika lyfsins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál posakónazóls er 112 l (5,2% RSE) byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis hjá börnum sem fengu posakónazól til inndælingar í bláæð eða magasýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu. Posakónazól er mikið próteinbundið (>98%), aðallega við albúmín í sermi.

Umbrot

Engin aðalumbrotsefni posakónazóls eru í blóðrásinni og ólíklegt er að þéttni þess breytist við hömlun CYP450 ensíma. Af umbrotsefnum í blóðrásinni er meirihlutinn glúkúróníðtengingar posakónazóls og aðeins minni háttar magn oxaðra (CYP450 miðluð) umbrotsefna greindust. Umbrotsefni sem skildust út með þvagi og hægðum voru u.þ.b. 17% af gefnum geislamerktum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf posakónazóls er hægt, með meðalúthreinsun 4,7 l/klst. (3,9% RSE) sem svarar til 24 klst. helmingunartíma ($t_{1/2}$), byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis hjá börnum sem fengu lyfjaform posakónazóls til inndælingar í bláæð eða magasýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu. Eftir gjöf ^{14}C -posakónazóls, kom geislavirkni aðallega fram í hægðum (77% af geislamerktum skammti) þar sem meirihlutinn var móðurefnið (66% af geislamerktum skammti). Nýrnaúthreinsun er minni háttar brotthvarfsleið og skilst 14% af geislamerktum skammti út í þvagi (< 0,2% af geislavirkum skammti er móðurefnið). Jafnvægisþéttni í plasma náðist á 7. degi eftir gjöf einu sinni á dag (tvisvar sinnum á 1. degi) hjá börnum sem fengu posakónazól magasýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Börn (< 18 ára)

Byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis þar sem lyfjahvörf posakónazóls voru metin og útsetning áætluð hjá börnum næst útsetningarmarkmið um meðalþéttni posakónazóls (C_{av}), sem nemur um það bil 1.200 ng/ml og $C_{av} \geq 500$ ng/ml hjá um það bil 90% sjúklinga, með ráðlögðum skammti af posakónazól innrennslisþykkni, lausn og magasýruþolnu mixtúrudufti og leysi, dreifu. Með lyfjahvarfalíkani þýðis er áætluð meðalþéttni (C_{av}) ≥ 500 ng/ml hjá 90% barna sem vega að minnsta kosti 40 kg eftir gjöf fullorðinsskammts af posakónazól magasýruþolnum töflum (300 mg tvisvar sinnum á dag á 1. degi og 300 mg einu sinni á dag frá 2. degi).

Lyfjahvarfagreiningin á þýði varðandi notkun posakónazóls hjá börnum bendir til þess að aldur, kyn, skerðing á nýrnastarfsemi og þjóðerni hafi engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf posakónazóls.

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð í tilfalli skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og þegar önnur azólsveppalyf eiga í hlut sáust áhrif sem tengjast hömlun á myndun sterahormóna í rannsóknum á eiturverkunum posakónazóls eftir endurtekna skammta. Bælandi áhrif á nýrnahettur komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á rottur og hunda við útsetningu sem var jafnmikil eða meiri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Uppsöfnun fosfólípíða í taugum kom fram hjá hundum sem fengu skammt í ≥ 3 mánuði við minni altæka útsetningu en næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Þessi niðurstaða sást ekki hjá öpum sem fengu skammta í eitt ár. Í tólf mánaða rannsókn á eiturverkunum á taugar hjá hundum og öpum, komu ekki fram áhrif á starfsemi mið- og úttaugakerfis við altæka útsetningu sem var meiri en sú sem næst við meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða í lungum sem leiddi til útvíkkunar og teppu í lungnablöðrum kom fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í tvö ár. Þessar niðurstöður benda ekki endilega til mögulegra breytinga á starfsemi hjá mönnum.

Í forklínískri rannsókn með gjöf posakónazóls í bláæð hjá mjög ungum hundum (gefið frá 2-8 vikna aldri) kom fram aukin tíðni stækkunar á heilahólfi hjá meðhöndluðum dýrum miðað við samanburðarhóp. Eftir 5 mánaða meðferðarhlé var enginn munur á tíðni stækkunar á heilahólfi hjá samanburðarhópi miðað við meðhöndluð dýr. Enginn afbrigðileiki varðandi taugakerfi, hegðun eða þroska hjá hundunum kom fram tengt þessari niðurstöðu og svipaðar niðurstöður varðandi heila sáust hvorki við gjöf posakónazóls til inntöku hjá ungum hundum (4 daga til 9 mánaða) né gjöf posakónazóls í bláæð hjá ungum hundum (10 vikna til 23 vikna). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Engin áhrif á hjartlínurit, þ.m.t. QT- og QTc-bilum, sáust í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá öpum við hámarksplasmaþéttni sem var 8,5falt meiri en þéttni sem næst við meðferðarskammta hjá mönnum. Hjartaómskoðun gaf ekki til kynna vanstarfsemi hjarta í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi eftir endurtekna skammta hjá rottum við altæka útsetningu sem var 2,1falt meiri en næst við meðferð. Hækkun á slagbilsþrýstingi og slagæðablóðþrýstingi (allt að 29 mm Hg) sást hjá rottum og öpum við altæka útsetningu sem var 2,1-falt og 8,5falt hærrí, talið í sömu röð, en næst við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á æxlun, burðarmáls- og eftirburðarþroska voru gerðar á rottum. Við útsetningu, sem var lægri en næst við meðferðarskammta hjá mönnum, olli posakónazól breytingum á beinagrind og vansköpun, erfðri fæðingu, lengri meðgöngu, minnkun á meðalfjölda afkvæma í goti og minni lífvænleika eftir fæðingu. Hjá kaninum hafði posakónazól eiturverkanir á fóstur við útsetningu sem er meiri en næst við meðferðarskammta. Eins og við á um önnur azólsveppalyf var talið að þessi áhrif á æxlun hafi verið vegna meðferðartengdra áhrifa á steramyndun.

Posakónazól hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Hýprómellósi asetat súkkínat

Laysir

hreinsað vatn

glýceról (E422))
metýlparahýdroxýbenzóat (E218)
própýlparahýdroxýbenzóat
natríumtvívetnisfosfateinhýdrat
vatnsfrí sítrónusýra (E330)
xanthan gúmmí (E415)
natríumsítrat (E331)
sakkarín natríum (E954)
örkristallaður sellulósi
natríumkarmellósi
karragenan kalsíumsúlfat trínatríumfosfat (E407)
sorbitóllaun (E420)
kalíumsorbat (E202)
súrsætt berjabragðefni sem inniheldur própýlenglýkól (E1520), vatn, náttúruleg og tilbúin bragðefni
froðuhemjandi fleyti Af sem inniheldur pólyetýlen glýkól (E1521), oktametýl sýklótetrasiloxan,
dekametýlsýklópentasiloxan og pólý (oxý-1,2-etandiýl), alfa-(1-oxóoktadecýl) - omega-hýdroxý

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Eftir blöndun: 30 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald,

Noxafil magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa er afgreitt sem pakking sem inniheldur:

Pakking 1: Pakkingin inniheldur 8 barnhelda einnota skammtapoka (PET/ál/LLDPE, tvær 3 ml (grænar) sprautur með tenntum enda, tvær 10 ml (bláar) sprautur með tenntum enda, tvo blöndunarbikara, eitt 473 ml glas með leysi (HPDE) og pólýprópýlen (PP) lok með álinnsigli og eitt millistykki fyrir glasið með leysinum.

Pakking 2: Askja með sex 3 ml (grænum) og sex 10 ml (bláum) sprautum með tenntum enda.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu er að finna í bæklingnum með leiðbeiningum um notkun sem fylgir með í pakkingunni. Gefa á foreldrum og/eða umönnunaraðilum fyrirmæli um að lesa bæklinginn með leiðbeiningum um notkun fyrir undirbúning og gjöf Noxafil magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu.

Hver einnota skammtapoki inniheldur 300 mg af posakónazóli sem er leyst upp í 9 ml af leysi til þess að fá alls 10 ml af dreifu með lokastyrk u.þ.b. 30 mg í ml.

Athugið: EINGÖNGU á að nota leysinn í pakkingunni fyrir undirbúning Noxafil.

Athugið: Til þess að tryggja að réttur skammtur sé gefinn á EINGÖNGU að nota sprauturnar með tenntum enda, sem fylgja með, við undirbúning og gjöf. Tenntur endi sprautunnar kemur í veg fyrir kekkjun dreifunnar meðan á undirbúningi og gjöf stendur.

Nota skal sprautuna með tennta endanum sem fylgir með í settinu til að gefa Noxafil með sondu. Stærð sonduslöngunnar ætti að velja út frá eiginleikum sjúklings. Notaðu viðeigandi sonduslöngu byggt á efni slöngunnar samkvæmt eftirfarandi töflu.

| Tegund | Efni slöngu | Stærð slöngu |
|---------------|--------------------|---------------------|
| Magasonda | Pólýúretan | 16 Fr eða stærra |
| | Sílikon | 14 Fr eða stærra |
| Sonda um nef | PVC* | 12 Fr eða stærra |
| | Pólýúretan | 12 Fr eða stærra |

*PVC – pólývínýlkloríð

Skola skal slönguna aftur með að minnsta kosti 10 ml af vatni til að tryggja að Noxafil hafi verið gefið og til að hreinsa slönguna.

Eftir gjöf tilætlaðs magns má ekki nota það sem eftir verður af dreifunni í blöndunarbikarnum og farga skal leifunum.

Skammtinn á að gefa til inntöku innan 30 mínútna frá blöndun.

Farga skal öllum lyfjaleifum, leysi og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. október 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Noxafil 40 mg/ml mixtúra, dreifa
posakónazól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af mixtúru, dreifu, inniheldur 40 mg af posakónazóli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig fljótandi glúkósa, natríumbensóat (E211), bensýlalkóhól, própýlengýkól (E1520).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Eitt glas inniheldur 105 ml af mixtúru, dreifu.
Mæliskeið

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Noxafil mixtúru, dreifu og töflur má **EKKI** nota hvora í staðinn fyrir aðra.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fjórum vikum eftir að glasið hefur verið opnað skal farga því sem eftir er af lyfinu. Dagsetning
opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Noxafil mixtúra, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Noxafil 40 mg/ml mixtúra, dreifa
posakónazól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af mixtúru, dreifu, inniheldur 40 mg af posakónazóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig fljótandi glúkósa, natríumbensóat (E211), bensýlalkóhól, própýlengýkól (E1520).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

105 ml
mixtúra, dreifa

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið eftir 4 vikur. Dagsetning opnunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Noxafil 100 mg magasýruþolnar töflur
posakónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver magasýruþolin tafla inniheldur 100 mg af posakónazóli.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

24 magasýruþolnar töflur
96 magasýruþolnar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Noxafil mixtúru, dreifu og töflur má **EKKI** nota hvora í staðinn fyrir aðra.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

noxafil töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Noxafil 100 mg magasýruþolnar töflur
posakónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Noxafil 300 mg innrennslisþykkni, lausn
posakónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af posakónazóli.
Hver ml inniheldur 18 mg af posakónazóli.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Betadex súlfóbútýl eter natrium (SBECD), tvínatriumedetat, saltsýra og natriumhýdroxíð
(til að stilla pH), vatn fyrir stungulyf.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota hettuglas.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/004 1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Noxafil 300 mg sæft þykkni
posakónazól
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Sjá fylgiseðil.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Noxafil 300 mg magsýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa posakónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 300 mg af posakónazóli. Eftir blöndun er styrkur magsýruþolinnar mixtúru, dreifu um það bil 30 mg í ml.

3. HJÁLPAEFNI

Blandað lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat (E218), própýlparahýdroxýbenzóat, própýlenglýkól (E1520) og sorbítóllaun (E420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa

Þessi pakkning inniheldur pakkningu (pakkning 1) með: 8 skammtapokum, tveimur 3 ml og tveimur 10 ml sprautum með tenntum enda, tveimur blöndunarbikurum, einu glasi með leysi og einu millistykki fyrir glas og pakkningu (pakkning 2) með: auka sex 3 ml og sex 10 ml sprautum með tenntum enda.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Noxafil magsýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu má **EKKI nota í staðinn fyrir mixtúru, dreifu og öfugt.**

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Eftir blöndun verður að nota magasýruþolna mixtúru, dreifu innan 30 mínútna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

noxafil 300 mg mixtúruduft, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA – Pakkning 1 (af 2) (ÁN BLUE BOX)
NOXAFIL 300 mg magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa

1. HEITI LYFS

Noxafil 300 mg magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa
posakónazól

Pakkning 1 (af 2)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 300 mg af posakónazóli. Eftir blöndun er styrkur magsýruþolinnar mixtúru, dreifu um það bil 30 mg í ml.

3. HJÁLPAEFNI

Blandað lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat (E218), própýlparahýdroxýbenzóat, própýlenglýkól (E1520) og sorbítóllausn (E420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa

Þessi pakkning inniheldur: 8 skammtapoka, tvær 3 ml og tvær 10 ml sprautur með tenntum enda, tvo blöndunarbikara, eitt glas með leysi og eitt millistykki fyrir glas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Noxafil magsýruþolið mixtúruduft og leysi, dreifu má **EKKI nota í staðinn fyrir mixtúru, dreifu og öfugt.**

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Eftir blöndun verður að nota magasýruþolna mixtúru, dreifu innan 30 mínútna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

noxafil 300 mg mixtúruduft, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á SKAMMTAÞOKA fyrir NOXAFIL 300 mg magasýrupolið mixtúruðuft, dreifu

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Noxafil 300 mg magasýrupolið mixtúruðuft, dreifa
posakónazól

til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI á glas með LEYSI til notkunar með Noxafil 300 mg magasýrupólnu mixtúruðufti, dreifu

1. HEITI LYFS

Leysir fyrir Noxafil

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur metýlparahydroxybenzóat (E218), própýlparahýdroxybenzóat, própýlenglýkól (E1520) og sorbitóllaun (E420). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

473 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristist vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA (ÁN BLUE BOX)– Pakkning 2 (af 2) – VIÐBÓTARSPRAUTUR til notkunar með Noxafil magasýruþolnu mixtúruþufti og leysi, dreifu

1. HEITI LYFS

Eingöngu til notkunar með **Noxafil 300 mg** magasýruþolnu mixtúruþufti og leysi, dreifu

Pakkning 2 (af 2)

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þessi askja inniheldur sex 3 ml og sex 10 ml sprautur með tenntum enda, í stakpakkningum, sem ætlaðar eru fyrir skömmtun með inntöku

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/320/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Lesið leiðbeiningarbæklinginn sem fylgir með Noxafil 300 mg magasýruþolnu mixtúruðufti og leysi, dreifu.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Noxafil 40 mg/ml mixtúra, dreifa posakónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Noxafil
3. Hvernig nota á Noxafil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Noxafil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað

Noxafil inniheldur lyf sem nefnist posakónazól. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „sveppalyf“. Það er notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla margar mismunandi sveppasýkingar.

Verkun lyfsins felst í því að deyða eða stöðva vöxt sumra sveppategunda sem valda sýkingum.

Noxafil má nota hjá fullorðnum við eftirfarandi sveppasýkingum þegar önnur sveppalyf hafa ekki dugað til eða ef þurft hefur að hætta meðferð með þeim:

- sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða þegar hætta hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfóterícíni B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfóterícíni B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað með meðferð með ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með ítrakónazóli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúconazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar í munnni og hálsi (oft kallað þruska) af völdum svepps sem kallaður er *Candida* (hvítsveppur) sem hafa ekki verið meðhöndlaðar áður.

Lyfið má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

- sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfjameðferðar við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni.
- sjúklingum á háskamnta-ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Noxafil

Ekki má nota Noxafil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir posakónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar: terfenadín, astemízól, cisapríð, primozíð, halofantrín, kínidín, einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín, eða statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín.
- ef þú hefur nýlega hafið notkun venetoclax eða ef verið er að auka venetoclax skammtinn þinn hægt til meðferðar við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia).

Taktu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil“ hér á eftir varðandi frekari upplýsingar þ.m.t. upplýsingar um fleiri lyf sem geta haft milliverkanir við Noxafil.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Noxafil er notað:

- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmi fyrir öðru sveppalyfi eins og ketokónazóli, flúkónazóli, ítrakónazóli eða vorikónazóli
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrarsjúkdóm. Þú gætir þurft að fara í blóðrannsóknir á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi
- ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst, þar sem þessir kvillar geta orðið til þess að verkun lyfsins verði minni
- ef hjartalínurit er óeðlilegt og sýnir frávik sem kallast lenging á QT bili
- ef slappleiki er í hjartavöðva eða hjartabilun
- ef þú ert með mjög hægán hjartslátt
- ef þú ert með takttuflanir í hjarta
- ef eitthvað ójafnvægi er á kalíum-, magnesíum- eða kalsíummagni í blóðinu
- ef þú færð vinkristín, vinblastín eða aðra vinka alkalóíða (lyf við krabbameini)
- ef þú tekur venetoclax (lyf við krabbameini).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Noxafil.

Ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst meðan þú ert á meðferð með Noxafil skaltu hafa strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn þar sem þetta getur komið í veg fyrir að lyfið verki sem skyldi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Börn

Ekki má nota Noxafil mixtúru, dreifu hjá börnum og unglíngum (17 ára og yngri).

Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Taktu ekki Noxafil ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- terfenadín (notað til meðferðar við ofnæmi)
- astemizól (notað til meðferðar við ofnæmi)
- cisapríð (notað við magakvillum)
- pimózíð (notað við einkennum Tourette og geðsjúkdómum)
- halofantrín (notað til meðferðar við malaríu)
- kínidín (notað til meðferðar við óeðlilegum hjartsláttartakti)

Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til mjög alvarlegra breytinga á hjartsláttartakti.

- einhver lyf sem innihalda ergotalkaloíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín sem notað er við mígreni. Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.
- statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, lanngvinnu eítílfrumuhvítblæði.

Taktu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur þessi lyf.

Önnur lyf

Skoðuðu listann hér fyrir framan yfir lyf sem þú mátt alls ekki taka meðan þú ert á meðferð með Noxafil. Auk lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir framan eru önnur lyf sem hafa í för með sér hættu á hjartsláttartruflunum sem getur aukist þegar þau eru notuð samhliða Noxafil. Gættu þess að segja læknum frá öllum lyfjum sem þú notar (bæði lyfseðilsskyldum og þeim sem fást án lyfseðils).

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Noxafil með því að auka magn Noxafil í blóðinu.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Noxafil með því að minnka magn þess í blóðinu:

- rífabútín og rífampicín (notað til meðferðar á ákveðnum sýkingum). Ef þú ert á meðferð með rífabútíni þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera á verði fyrir sumum aukaverkunum sem rífabútín getur hugsanlega valdið.
- fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal eða primidón (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir flog).
- efavírenz og fosamprenavír, sem eru notuð til meðferðar við HIV sýkingu.
- lyf sem notuð eru til að draga úr magasýru eins og címetidín og ranitidín eða omeprazól og lík lyf sem kölluð eru prótónpumpuhemlar.

Noxafil getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sumra annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þessi lyf eru:

- vinkristín, vinblastín og aðrir vinka alkalóíðar (notuð til meðferðar við krabbameini)
- venetoclax (notað til meðferðar við krabbameini)
- cíklósporín (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- takrolimus og sirolimus (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- rífabútín (notað til meðferðar á ákeðnum sýkingum)
- lyf sem notuð eru við HIV sýkingu, kölluð próteasahemlar (að meðtöldu lópínavíri og atazanavíri sem eru gefin með ritonavíri)
- mídazólám, tríazólám, alprazólám eða önnur benzodíazepínlyf (notuð sem róandi eða vöðvaslakandi)
- díltíazem, verapamíl, nífedipín, nisoldipín eða aðrir kalsíumgangalokar (notuð við háum blóðþrýstingi)
- digoxín (notað til meðferðar á hjartabilun)
- glipízíð eða önnur súlfonýlúrea (notað til meðferðar við háum blóðsykri)

- all-trans retínósýra (ATRA), kallast einnig tretínóín (notað til meðferðar við ákveðnum blóðkrabbameinum).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Notkun Noxafil með mat eða drykk

Til að auka nýtingu posakónazóls frá meltingarvegi á að taka það með eða strax eftir neyslu fæðu eða næringardrykks, þegar það er mögulegt (sjá kafla 3 „Hvernig taka á Noxafil“). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif áfengis á posakónazól.

Meðganga og brjóstagið

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð áður en þú byrjar að nota Noxafil.

Noxafil má ekki nota á meðgöngu nema lækinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota lyfið. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Noxafil stendur á að hafa tafarlaust samband við lækinn.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Noxafil stendur vegna þess að örlítið magn af lyfinu getur skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða fengið þokusýn meðan þú ert á meðferð með Noxafil, sem gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar og hafa samband við lækinn.

Noxafil inniheldur glúkósa

Noxafil inniheldur u.þ.b. 1,75 g af glúkósa í 5 ml af mixtúru. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Noxafil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 5 ml af mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Noxafil inniheldur natríumbensóat

Lyfið inniheldur 10 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum 5 ml af mixtúru.

Noxafil inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur allt að 1,25 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 5 ml af dreifu. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Noxafil inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur allt að 24,75 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverjum 5 ml af dreifu.

3. Hvernig taka á Noxafil

Lyfjaformin Noxafil mixtúru, dreifu og Noxafil töflur eða Noxafil magasýrupólið mixtúruduft og leysir, dreifu má ekki nota hvert í staðinn fyrir annað án þess að ræða það við lækinn eða lyfjafræðing vegna þess að það gæti leitt til skorts á verkun eða aukið líkur á aukaverkunum.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn mun fylgjast með svörun hjá þér og ástandi til að ákveða hversu lengi á að gefa Noxafil eða hvort þörf er á að breyta dagskammtinum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir ráðlagðan skammt og meðferðarlengd sem fer eftir tegund sýkingarinnar og hugsanlegt er að læknirinn aðlagi skammta og meðferðarlengd einstaklingsbundið eftir þínum þörfum. Þú mátt hvorki breyta skömmtum né meðferðaráætlun án þess að ræða við lækninn.

Posakónazól á að taka með eða strax eftir neyslu fæðu eða næringardrykks þegar það er mögulegt.

| Ábending | Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd |
|---|--|
| Meðferð þráláttra sveppasýkinga (Ífarandi ýrumyglu, fúsarium sveppasýkingu, litmyglu/ sveppahnúts, þekjumyglu) | Ráðlagður skammtur er 200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) fjórum sinnum á dag. Einnig getur læknirinn ráðlagt þér að taka 400 mg (tvær fullar mæliskeiðar) tvisvar á dag að því tilskildu að þú getir tekið báða skammtana með eða eftir máltíð eða næringardrykk. |
| Upphafsméðferð við þrusku | Fyrsta dag meðferðarinnar eru 200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) tekin einu sinni. Eftir fyrsta daginn eru 100 mg (2,5 ml) tekin einu sinni á dag. |
| Til að koma í veg fyrir alvarlegar sveppasýkingar | 200 mg (ein full 5 ml mæliskeið) tekin þrisvar á dag. |

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur áhyggjur af því að hafa tekið of mikið, skal strax hafa samband við lækni eða annað heilbrigðisstarfsfólk.

Ef gleymist að nota Noxafil

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka skammt um leið og þú manst eftir honum og halda síðan áfram eins og venjulega. Ef hins vegar er næstum komið að næsta skammti skaltu taka skammtinn þá. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlega aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- ógleði eða uppköst, niðurgangur
- einkenni lifrakvilla – það eru m.a. gulnun húðar eða augnhvítu, óvenjulega dökkt þvag eða ljósar hægðir, ógleði án augljósrar ástæðu, magakvillar, lystarleysi eða óvenjuleg þreyta eða slappleiki, hækkun lifrarsíma sem kemur fram í blóðrannsókn
- ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana:

Algengar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breyting á saltmagni í blóðinu sem sést í blóðrannsókn - einkennin eru m.a. ringlun og máttleysi
- óeðlileg tilfinning í húðinni, s.s. dofi, fiðringur, kláði, eins og eitthvað sé að skríða undir húðinni, stingir eða sviði
- höfuðverkur
- lág gildi kalíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- lág gildi magnesíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hár blóðþrýstingur

- lysterleysi, magaverkur eða meltingarópægindi, vindgangur, munnþurrkur, breytt bragðskyn
- brjóstsviði (sviðatilfinning í brjósti sem leiðir upp í háls)
- of fáir daufkyrningar, sem er ákveðin tegund hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð) – þetta getur leitt til þess að þú verðir líklegri til að fá sýkingar, þetta sést í blóðrannsókn
- hiti
- máttleysi, sundl, þreyta eða syfja
- útbrot
- kláði
- hægðatregða
- óþægindi í endaparmi.

Sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð) sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvíttra blóðkorna (hvítfrumnafeð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínfíkla, ákveðin tegund hvíttra blóðkorna (eósínfíklafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttartruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í brisirtli (brísbólga) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk
- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta verið meira eða minna þvagnmagn sem er öðruvísi á litinn en venjulega
- hátt gildi kreatíníns í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð
- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlos (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum
- vöktvasöfnun (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)
- vangeta til að sofa (svefnleysi)
- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti

- uppþembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspena.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hárf blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blöðrum og flögnun húðar
- geðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heilaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartruflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum
- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppþembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lystarleysi og krampar
- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafeð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahetna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit
- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á starfsemi kynfæra karla og kvenna
- heyrnarskerðing
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- sumir sjúklingar hafa jafnframt greint frá ringlun eftir að þeir hafa tekið Noxafil.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þú færð einhverja framangreindra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Noxafil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki frjósa.

Ef eitthvað er eftir af mixtúrunni í flöskunni fjórum vikum eftir að hún var opnuð, skaltu ekki nota lyfið. Vinsamlegast skilaðu flöskunni með afganginum af mixtúrunni í apótek.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Noxafil inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Noxafil er posakónazól. Hver millilítri af mixtúru, dreifu, inniheldur 40 milligrömm af posakónazóli.
- Önnur hjálparefni í dreifunni eru pólýsorbat 80, símetikón, natríum benzóat (E211), natríum cítrat tvíhýdrat, sítrónsýru einhýdrat, glýceról, xanthan gúmmí, fljótandi glúkósi, títantvíoxíð (E171), tilbúið kirsuberjabragðefni sem inniheldur benzýl alkóhól og própýlenglýkól (E1520) og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Noxafil og pakkningastærðir

Noxafil er hvít, kirsuberja bragðbætt, 105 ml mixtúra, dreifa í gulbrúnu glasi úr gleri. Með hverju glasi fylgir mæliskeið til að mæla 2,5 ml og 5 ml skammta af mixtúrunni.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Noxafil 100 mg magasýrupolnar töflur posakónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Noxafil
3. Hvernig nota á Noxafil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Noxafil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað

Noxafil inniheldur lyf sem nefnist posakónazól. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „sveppalyf“. Það er notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla margar mismunandi sveppasýkingar.

Verkun lyfsins felst í því að deyða eða stöðva vöxt sumra sveppategunda sem valda sýkingum.

Noxafil má nota hjá fullorðnum við sveppasýkingum af völdum svepps af *Aspergillus* ætt.

- Noxafil má nota hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg við eftirfarandi sveppasýkingum: sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfjunum amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfóterícíni B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfóterícíni B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað við meðferð með ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með ítrakónazóli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúconazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum.

Lyfið má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri sem vega meira en 40 kg og eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

- sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfjameðferðar við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni.
- sjúklingum á háskammta-ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Noxafil

Ekki má nota Noxafil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir posakónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar: terfenadín, astemízól, cisapríð, primozíð, halofantrín, kínidín, einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín, eða statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín.
- ef þú hefur nýlega hafið notkun venetoclax eða ef verið er að auka venetoclax skammtinn þinn hægt til meðferðar við langvinnu eitelfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia).

Taktu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil“ hér á eftir varðandi frekari upplýsingar þ.m.t. upplýsingar um fleiri lyf sem geta haft milliverkanir við Noxafil.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Noxafil er notað:

- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmi fyrir öðru sveppalyfi eins og ketokónazóli, flúkónazóli, ítrakónazóli eða vorikónazóli
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrarsjúkdóm. Þú gætir þurft að fara í blóðrannsóknir á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi
- ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst, þar sem þessir kvillar geta orðið til þess að verkun lyfsins verði minni
- ef hjartalínurit er óeðlilegt og sýnir frávik sem kallast lenging á QT-bili
- ef slappleiki er í hjartavöðva eða hjartabilun
- ef þú ert með mjög hægjan hjartslátt
- ef þú ert með taktruflanir í hjarta
- ef eitthvað ójafnvægi er á kalíum-, magnesíum- eða kalsíummagni í blóðinu
- ef þú færð vinkristín, vinblastín eða aðra vinka alkalóíða (lyf við krabbameini)
- ef þú tekur venetoclax (lyf við krabbameini).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Noxafil.

Ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst meðan þú ert á meðferð með Noxafil skaltu hafa strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn þar sem þetta getur komið í veg fyrir að lyfið verki sem skyldi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Börn

Ekki má gefa Noxafil börnum sem eru yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Taktu ekki Noxafil ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- terfenadín (notað til meðferðar við ofnæmi)
- astemízól (notað til meðferðar við ofnæmi)
- cisapríð (notað við magakvillum)
- pimózíð (notað við einkennum Tourette og geðsjúkdómum)
- halofantrín (notað til meðferðar við malaríu)
- kínídín (notað til meðferðar við óeðlilegum hjartsláttartakti)

Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til mjög alvarlegra breytinga á hjartsláttartakti.

- einhver lyf sem innihalda ergotalkaloíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín sem notað er við mígreni. Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.
- statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, lanngvinnu eítillfrumuhvítblæði.

Taktu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur þessi lyf.

Önnur lyf

Skóðuðu listann hér fyrir framan yfir lyf sem þú mátt alls ekki taka meðan þú ert á meðferð með Noxafil. Auk lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir framan eru önnur lyf sem hafa í för með sér hættu á hjartsláttartruflunum sem getur aukist þegar þau eru notuð samhliða Noxafil. Gættu þess að segja lækninum frá öllum lyfjum sem þú notar (bæði lyfseðilsskyldum og þeim sem fást án lyfseðils).

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Noxafil með því að auka magn Noxafil í blóðinu.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Noxafil með því að minnka magn þess í blóðinu:

- rífabútín og rífampicín (notuð til meðferðar við ákveðnum sýkingum). Ef þú ert þegar á meðferð með rífabútíni þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera á verði fyrir sumum aukaverkunum sem rífabútín getur hugsanlega valdið.
- fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal eða primidón (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir flog).
- efavírenz og fosamprenavír, sem eru notuð til meðferðar við HIV-sýkingu.

Noxafil getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sumra annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þessi lyf eru:

- vinkristín, vinblastín og aðrir vinka-alkalóíðar (notuð til meðferðar við krabbameini)
- venetoclax (notað til meðferðar við krabbameini)
- cíklósporín (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- takrolimus og sirolimus (notuð meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- rífabútín (notað til meðferðar við ákveðnum sýkingum)
- lyf sem notuð eru við HIV-sýkingu, kölluð próteasahemlar (að meðtöldu lópínavíri og atazanavíri sem eru gefin með ritonavíri)
- mídazólám, tríazólám, alprazólám eða önnur benzodíazepínlyf (notuð sem róandi eða vöðvaslakandi)
- díltíazem, verapamíl, nífedipín, nisoldipín eða aðrir kalsíumgangalokar (notuð við háum blóðþrýstingi)
- digoxín (notað til meðferðar við hjartabilun)
- glipizíð eða önnur súlfónylúrealyf (notað til meðferðar við háum blóðsykri)
- all-trans retínósýra (ATRA), kallast einnig tretínóín (notað til meðferðar við ákveðnum blóðkrabbameinum).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Meðganga og brjóstagið

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð áður en þú byrjar að nota Noxafil.

Noxafil má ekki nota á meðgöngu nema lækinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota lyfið. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Noxafil stendur á að hafa tafarlaust samband við lækinn.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Noxafil stendur vegna þess að örlítið magn af lyfinu getur skilst út í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða fengið þokusýn meðan þú ert á meðferð með Noxafil, sem gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar og hafa samband við lækinn.

Noxafil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Noxafil

Ekki má skipta frá Noxafil töflum yfir á Noxafil mixtúru, dreifu og öfugt án þess að ræða það við lækinn eða lyfjafræðing vegna þess að það gæti leitt til skorts á verkun eða aukið líkur á aukaverkunum.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur er 300 mg (þrjár 100 mg töflur) tvisvar á 1. degi, eftir það 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag.

Meðferðarlengd fer eftir tegund sýkingar og hugsanlegt er að lækinn aðlagi meðferðina einstaklingsbundið. Þú mátt hvorki breyta skömmtum né meðferðaráætlun án þess að ræða fyrst við lækinn.

Taka lyfsins

- Töfluna á að gleypa í heilu lagi með vatni.
- Töfluna má ekki mylja, tyggja, brjóta eða leysa upp.
- Töflurnar má taka með eða án fæðu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir tekið of stóran skammt af Noxafil skaltu hafa samband við lækinn eða fara á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að taka Noxafil

- Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því.
- Ef hins vegar er næstum því komið að þeim tíma sem þú áttir að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram töku lyfsins samkvæmt venjulegri áætlun.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- ógleði eða uppköst, niðurgangur
- einkenni lifrakvilla – það eru m.a. gulnun húðar eða augnhvítu, óvenjulega dökkt þvag eða ljósar hægðir, ógleði án augljósrar ástæðu, magakvillar, lystarleysi eða óvenjuleg þreyta eða slappleiki, hækkun lifrarentsímna sem kemur fram í blóðrannsókn
- ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana:

Algengar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breyting á saltmagni í blóðinu sem sést í blóðrannsókn - einkennin eru m.a. ringlun og máttleysi
- óeðlileg tilfinning í húðinni, s.s. dofi, fiðringur, kláði, eins og eitthvað sé að skríða undir húðinni, stingir eða sviði
- höfuðverkur
- lág gildi kalíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- lág gildi magnesíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hár blóðþrýstingur
- lystarleysi, magaverkur eða meltingarópægindi, vindgangur, munnþurrkur, breytt bragðskyn
- brjóstsviði (sviðatilfinning í brjósti sem leiðir upp í háls)
- of fáir daufkyrningar, sem er ákveðin tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) – þetta getur leitt til þess að þú verðir líklegri til að fá sýkingar, þetta sést í blóðrannsókn
- hiti
- máttleysi, sundl, þreyta eða syfja
- útbrot
- kláði
- hægðatregða
- óþægindi í endaparmi.

Sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð) sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínfíkla, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttartruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í briskirtli (brísbólga) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk

- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta verið meira eða minna þvagmagn sem er öðruvísi á litinn en venjulega
- hátt gildi kreatínín í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð
- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlós (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum
- vökvasöfnun (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)
- vangeta til að sofa (svefnleysi)
- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti
- uppþembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspena.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hár blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blóðrum og flögnun húðar
- geðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heilaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartruflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum
- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppþembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lysterleysi og krampar

- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafæð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahettna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit
- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á starfsemi kynfæra karla og kvenna
- heyrnarskerðing
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- sumir sjúklingar hafa jafnframt greint frá ringlun eftir að þeir hafa tekið Noxafil.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þú færð einhverja framangreindra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Noxafil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Noxafil inniheldur

- Virka efnið í Noxafil er posakónazól. Hver tafla inniheldur 100 mg af posakónazóli.
- Önnur innihaldsefni eru: Hýprómellósa asetat súkkínat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi (E463), kísill af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type), natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, pólývínýlalkóhól, makrógól 3350, títaníumtvíoxíð (E171), talkúm, gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Noxafil og pakkningastærðir

Noxafil magasýrubolnar töflur eru gulhúðaðar og hylkislega með ígreypu „100“ á annarri hliðinni, pakkaðar í þynnur í öskjum með 24 (2x12) eða 96 (8x12) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Noxafil 300 mg innrennslisþykkni, lausn posakónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Noxafil
3. Hvernig nota á Noxafil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Noxafil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað

Noxafil inniheldur lyf sem nefnist posakónazól. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „sveppalyf“. Noxafil er notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla margar mismunandi sveppasýkingar.

Verkun Noxafil felst í því að deyða eða stöðva vöxt sumra sveppategunda sem valda sýkingum.

Noxafil má nota hjá fullorðnum við sveppasýkingum af völdum svepps af *Aspergillus* ætt

Noxafil má nota hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri við eftirfarandi sveppasýkingum:

- sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfjunum amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfóterícíni B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfóterícíni B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað með meðferð með ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með ítrakónazóli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúconazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;

Noxafil má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri sem eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

- sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfjameðferðar við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni.
- sjúklingum á háskamta-ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Noxafil

Ekki má nota Noxafil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir posakónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú notar: terfenadín, astemízól, cisapríð, primozíð, halofantrín, kínidín, einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín, eða statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín.
- ef þú hefur nýlega hafið notkun venetoclax eða ef verið er að auka venetoclax skammtinn þinn hægt til meðferðar við langvinnu eitelfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia).

Notaðu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Noxafil.

Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil“ hér á eftir varðandi upplýsingar um fleiri lyf sem geta haft milliverkanir við Noxafil.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Noxafil er notað:

- ef þú hefur einhvern tímunn fengið ofnæmi fyrir öðru sveppalyfi eins og ketokónazólí, flúkónazólí, ítrakónazólí eða vorikónazólí
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímunn verið með lifrarsjúkdóm. Þú gætir þurft að fara í blóðrannsóknir á meðan þú ert á meðferð með Noxafil
- ef hjartalínurit er óeðlilegt og sýnir frávik sem kallast lenging á QT bili
- ef slappleiki er í hjartavöðva eða hjartabilun
- ef þú ert með mjög hægán hjartslátt
- ef þú ert með taktruflanir í hjarta
- ef eitthvað ójafnvægi er á kalíum-, magnesíum- eða kalsíummagni í blóðinu
- ef þú færð vinkristín, vinblastín eða aðra vinka alkalóíða (lyf við krabbameini)
- ef þú tekur venetoclax (lyf við krabbameini).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Noxafil.

Börn

Ekki má gefa Noxafil börnum sem eru yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Taktu ekki Noxafil ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- terfenadín (notað til meðferðar við ofnæmi)
- astemízól (notað til meðferðar við ofnæmi)
- cisapríð (notað við magakvillum)
- pimózíð (notað við einkennum Tourette og geðsjúkdómum)
- halofantrín (notað til meðferðar við malaríu)
- kínidín (notað til meðferðar við óeðlilegum hjartsláttartakti).

Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til mjög alvarlegra breytinga á hjartsláttartakti.

- einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín sem notað er við mígreni. Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.
- statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, lanngvinnu eitelfrumuhvítblæði.

Taktu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Önnur lyf

Skóðu listann hér fyrir framan yfir lyf sem þú mátt alls ekki taka meðan þú ert á meðferð með Noxafil. Auk lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir framan eru önnur lyf sem hafa í för með sér hættu á hjartsláttartruflunum sem getur aukist þegar þau eru notuð samhliða posakónazóli. Gættu þess að segja læknum frá öllum lyfjum sem þú notar (bæði lyfseðilsskyldum og þeim sem fást án lyfseðils).

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Noxafil með því að auka magn Noxafil í blóðinu.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Noxafil með því að minnka magn þess í blóðinu:

- rífabútín og rífampicín (notað til meðferðar á ákveðnum sýkingum). Ef þú ert á meðferð með rífabútíni þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera á verði fyrir sumum aukaverkunum sem rífabútín getur hugsanlega valdið.
- fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal eða primidón (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir flog).
- efavírenz og fosamprenavír, sem eru notuð til meðferðar við HIV sýkingu.

Noxafil getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sumra annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þessi lyf eru:

- vinkristín, vinblastín og aðrir vinka alkalóíðar (notuð til meðferðar við krabbameini)
- venetoclax (notað til meðferðar við krabbameini)
- cíklósporín (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- takrolimus og sirolimus (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- rífabútín (notað til meðferðar á ákveðnum sýkingum)
- lyf sem notuð eru við HIV sýkingu, kölluð próteasahemlar (að meðtöldu lópínavíri og atazanavíri sem eru gefin með ritonavíri)
- mídazólám, tríazólám, alprazólám eða önnur benzodíazepínlyf (notuð sem róandi eða vöðvaslakandi)
- diltíazem, verapamíl, nífedipín, nisoldipín eða aðrir kalsíumgangalokar (notuð við háum blóðþrýstingi)
- dígoxín (notað til meðferðar á hjartabilun)
- glípizíð eða önnur súlfonýlúrea (notað til meðferðar við háum blóðsykri)
- all-trans retínósýra (ATRA), kallast einnig tretínóín (notað til meðferðar við ákveðnum blóðkrabbameinum).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Meðganga og brjóstagið

Láttu læknum vita ef þig grunar að þú sért þunguð áður en þú byrjar að nota Noxafil.

Noxafil má ekki nota á meðgöngu nema læknum hafi gefið fyrirmæli um það.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota Noxafil. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Noxafil stendur á að hafa tafarlaust samband við læknum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Noxafil stendur vegna þess að örlítið magn af lyfinu getur skilist út í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða fengið þokusýn meðan þú ert á meðferð með Noxafil, sem gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar og hafa samband við læknum.

Noxafil inniheldur natríum

Hámarks ráðlagður dagsskammtur af lyfinu inniheldur 924 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti).

Þetta jafngildir 46% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Þeir sem þurfa Noxafil 300 mg innrennslisþykkni, lausn eða meira á sólarhring til lengri tíma eiga að ráðfæra sig við lækinn eða lyfjafræðing, sérstaklega ef þeim hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu (natríumskertu) mataræði.

Noxafil inniheldur sýklódextrín

Lyfið inniheldur 6.680 mg af sýklódextríni í hverju hettuglasi.

3. Hvernig nota á Noxafil

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 300 mg tvisvar á dag á fyrsta degi, síðan 300 mg einu sinni á dag.

Ráðlagður skammtur fyrir börn á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára er 6 mg/kg upp í hámark 300 mg tvisvar sinnum á dag fyrsta daginn og síðan eftir það 6 mg/kg upp í hámark 300 mg einu sinni á dag.

Noxafil innrennslisþykkni, lausn er þynnt að réttum styrk af lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Noxafil innrennslisþykkni, lausn mun alltaf verða útbúið og gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

Þér verður gefið Noxafil:

- gegnum plastslöngu í æð (innrennsli í bláæð)
- yfirleitt á 90 mínútum

Meðferðarlengd fer eftir tegund sýkingar eða hversu lengi ónæmiskerfið er ekki að virka sem skildi og hugsanlegt er að lækinn aðlagi skammta og meðferðarlengd einstaklingsbundið eftir þínum þörfum. Þú mátt hvorki breyta skömmtum né meðferðaráætlun án þess að ræða við lækinn.

Ef skammtur af Noxafil gleymist

Þar sem lyfið er gefið undir nánu eftirliti læknis er ólíklegt að skammtur gleymist. Þó á að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú heldur að skammtur hafi gleymist.

Þegar lækinn stöðvar meðferð með Noxafil ættir þú ekki að finna fyrir áhrifum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- ógleði eða uppköst, niðurgangur
- einkenni lifrakvilla – það eru m.a. gulnun húðar eða augnhvítu, óvenjulega dökkt þvag eða ljósar hægðir, ógleði án augljósrar ástæðu, magakvillar, lystarleysi eða óvenjuleg þreyta eða slappleiki, hækkun lifrarsíma sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana:

Algengar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breyting á saltmagni í blóðinu sem sést í blóðrannsókn - einkennin eru m.a. ringlun og máttleysi
- óeðlileg tilfinning í húðinni, s.s. dofi, fiðringur, kláði, eins og eitthvað sé að skríða undir húðinni, stingir eða sviði
- þroti, roði og eymsli meðfram æð sem Noxafil var gefið um
- höfuðverkur
- lág gildi kalíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- lág gildi magnesíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hár blóðþrýstingur
- lystrarleysi, magaverkur eða meltingarópægindi, vindgangur, munnþurrkur, breytt bragðskyn
- brjóstsviði (sviðatilfinning í brjósti sem leiðir upp í háls)
- of fáir daufkyrningar, sem er ákveðin tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) – þetta getur leitt til þess að þú verðir líklegri til að fá sýkingar, þetta sést í blóðrannsókn
- hiti
- máttleysi, sundl, þreyta eða syfja
- útbrot
- kláði
- hægðatregða
- óþægindi í endaparmi.

Sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi, sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð), sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (hvítfrumnafeð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínfíkla, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttatruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í briskirtli (briskirtli) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk
- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta verið meira eða minna þvagmagn sem er öðruvísi á litin en venjulega
- hátt gildi kreatíníns í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð
- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlos (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum
- vökvæðing (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)

- vangeta til að sofa (svefnleysi)
- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti
- uppþembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspena
- bólga eða verkur á stungustað.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hár blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blöðrum og flögnun húðar
- geðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heilaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartruflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum
- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppþembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lystarleysi og krampar
- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafæð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahettna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit
- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á starfsemi kynfæra karla og kvenna
- heyrnarskerðing
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- sumir sjúklingar hafa jafnframt greint frá ringlun eftir að þeir hafa notað Noxafil.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þú færð einhverja framangreindra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Noxafil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Lausnina á að nota strax eftir blöndun. Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma lausnina í kæli við 2°C - 8°C í allt að 24 klst. Þetta lyf er eingöngu einnota og skal farga ónotaðri lausn.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Noxafil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er posakónazól. Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af posakónazóli.
- Önnur innihaldsefni eru: Betadex súlfóbútýl eter natríum (SBECD), tvínatríumedetat, saltsýra óþynnt), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Noxafil og pakkningastærðir

Noxafil innrennslisþykkni, lausn er tær, litlaus til gulleitur vökvi. Litamismunur á þessu bili hefur ekki áhrif á gæði lyfsins.

Þetta lyf er fánlegt í einnota gler hettuglasi lokuðu með brómóbútýl gúmmítappa og innsigli úr áli.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um gjöf Noxafil innrennslisþykkni, lausnar

- Takið Noxafil hettuglasið úr ísskáp og látið ná stofuhita.
- Flytjið undir smitgát 16,7 ml af posakónazólí í innrennslispoka (eða glasi) sem inniheldur lausn, sem er samrýmanleg lyfinu (sjá lista yfir lyf hér fyrir neðan) með rúmmáli á bilinu 150 ml til 283 ml, allt eftir því hver lokapéttnin á að vera (ekki minni en 1 mg/ml og ekki meiri en 2 mg/ml).
- Gefið með hægu innrennsli á u.þ.b. 90 mínútum um miðlæga bláæðalínu, þ.m.t miðlægan bláæðalegg eða miðlægan legg með ísetningu í útlæga bláæð. Ekki má gefa Noxafil innrennslisþykkni, lausn með inndælingu (bolus).
- Ef miðlægur bláæðaleggur er ekki tiltækur má gefa stakt innrennsli um útlægan bláæðalegg með rúmmáli sem gefur um það bil 2 mg/ml þynningu. Þegar lyfið er gefið um útlægan bláæðalegg skal gefa lyfið á u.þ.b. 30 mínútum.
ATH: Í klínískum rannsóknum komu fram aukaverkanir á innrennslisstað eftir endurteknar gjafir um sömu útlægu bláæðina (sjá kafla 4.8).
- Noxafil er eingöngu einnota.

Eftirtalin lyf má gefa á sama tíma í gegnum sömu innrennslisslöngu í bláæð (eða holnál) og Noxafil innrennslisþykkni, lausn:

| |
|-----------------------|
| Amíkacín sulfat |
| Casporfungin |
| Cíprófloxacín |
| Daptómycín |
| Dóbútamín hýdróklóríð |
| Famótídín |

| |
|-------------------------|
| Filgrastim |
| Gentamícín sulfat |
| Hýdrómorfón hýdróklóríð |
| Levofloxacín |
| Lórazepam |
| Meropenem |
| Micafungín |
| Morfín sulfat |
| Norepinefrín bítartrat |
| Kalíumklóríð |
| Vancomycín hýdróklóríð |

Önnur lyf en þau sem talin eru upp í töflunni hér að framan má ekki gefa samtímis Noxafil um sömu innrennisslöngu (eða holnál).

Noxafil innrennisslökki, lausn skal skoða fyrir gjöf lyfsins m.t.t. agna. Noxafil lausnin á að vera litlaus til fölgul. Litamismunur á þessu bili hefur ekki áhrif á gæði lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Noxafil má ekki þynna með:

| |
|------------------------------------|
| Ringer laktat lausn |
| 5% glúkósa með Ringer laktat lausn |
| 4,2% natríumbíkarbonati |

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér fyrir neðan:

5% glúkósa í vatni
0,9% natríumklóríð
0,45% natríumklóríð
5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð
5% glúkósa og 0,9% natríumklóríð
5% glúkósa og 20 mEq KCl

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Noxafil 300 mg magasýrupolið mixtúruduft og leysir, dreifa posakónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Noxafil
3. Hvernig nota á Noxafil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Noxafil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Noxafil og við hverju það er notað

Noxafil inniheldur lyf sem nefnist posakónazól. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „sveppalyf“. Það er notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla margar mismunandi sveppasýkingar.

Verkun lyfsins felst í því að deyða eða stöðva vöxt sumra sveppategunda sem valda sýkingum.

Noxafil má nota handa fullorðnum og börnum frá 2 ára aldri við eftirfarandi sveppasýkingum þegar önnur sveppalyf hafa ekki dugað til eða ef þurft hefur að hætta meðferð með þeim:

- sýkingar af völdum svepps af *Aspergillus* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfjunum amfóterícíni B eða ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;
- sýkingar af völdum svepps af *Fusarium* ætt sem hafa ekki batnað við meðferð með sveppalyfinu amfóterícíni B eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með amfóterícíni B;
- sýkingar af völdum svepps sem veldur einkennum eins og „chromoblastomycosis“ og sveppahnútum (mycetoma) sem hafa ekki batnað við meðferð með ítrakónazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með ítrakónazóli;
- sýkingar af völdum svepps sem kallast *Coccidioides* sem hafa ekki batnað við meðferð með einu eða fleiri af amfóterícíni B, ítrakónazóli eða flúconazóli eða þegar stöðva hefur þurft meðferð með þessum lyfjum;

Lyfið má einnig nota til að fyrirbyggja sveppasýkingar börnum frá 2 ára aldri sem eru í mikilli hættu á að fá sveppasýkingu, t.d.:

- sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi vegna krabbameinslyfjameðferðar við bráðu mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni.
- sjúklingum á háskamta-ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Noxafil

Ekki má nota Noxafil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir posakónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú eða barnið þitt notar: terfenadín, astemízól, cisapríð, primozíð, halofantrín, kínidín, einhver lyf sem innihalda ergotalkalóíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín, eða statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín.
- ef þú hefur nýlega hafið notkun venetoclax eða ef verið er að auka venetoclax skammtinn þinn hægt til meðferðar við langvinnu eitelfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia).

Notaðu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil“ hér á eftir varðandi frekari upplýsingar þ.m.t. upplýsingar um fleiri lyf sem geta haft milliverkanir við Noxafil.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Noxafil er notað ef þú eða barnið þitt:

- hefur einhvern tímann fengið ofnæmi fyrir öðru sveppalyfi eins og ketókónazóli, flúkónazóli, ítrakónazóli eða vorikónazóli
- er með eða hefur einhvern tímann verið með lifrarsjúkdóm. Þú gætir þurft að fara í blóðrannsóknir á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi
- fær slæman niðurgang eða uppköst, þar sem þessir kvillar geta orðið til þess að verkun lyfsins verði minni
- hefur óeðlilegt hjartalínurit sem sýnir frávik sem kallast lenging á QT bili
- hefur slappleika í hjartavöðva eða hjartabilun
- er með mjög hægjan hjartslátt
- er með takttruflanir í hjarta
- er með eitthvað ójafnvægi á kalíum-, magnesíum- eða kalsíummagni í blóðinu
- fær vinkristín, vinblastín eða aðra vinka alkalóíða (lyf við krabbameini)
- ef þú tekur venetoclax (lyf við krabbameini).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Noxafil.

Ef þú færð slæman niðurgang eða uppköst meðan þú ert á meðferð með Noxafil skaltu hafa strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn þar sem þetta getur komið í veg fyrir að lyfið verki sem skyldi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Notkun Noxafil magasýrupólins mixtúrdufts og leysis, dreifu með mat eða drykk

Lyfið má taka með eða án matar.

Áfengi getur haft áhrif á frásog lyfsins.

Börn

Ekki má gefa Noxafil börnum sem eru yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Noxafil

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notaðu ekki Noxafil ef þú eða barnið þitt notar einhver eftirtalinna lyfja:

- terfenadín (notað til meðferðar við ofnæmi)
- astemizól (notað til meðferðar við ofnæmi)
- cisapríð (notað við magakvillum)
- pimózíð (notað við einkennum Tourette og geðsjúkdómum)
- halofantrín (notað til meðferðar við malaríu)
- kínidín (notað til meðferðar við óeðlilegum hjartsláttartakti)

Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til mjög alvarlegra breytinga á hjartsláttartakti.

- einhver lyf sem innihalda ergotalkaloíða eins og ergotamín eða díhýdróergótamín sem notað er við mígreni. Noxafil getur aukið magn þessara lyfja í blóðinu sem getur leitt til alvarlegrar minnkunar á blóðflæði til fingra eða taa og gæti skaðað þær.
- statín eins og simvastatín, atorvastatín eða lovastatín sem notuð eru við háu kólesteróli.
- venetoclax þegar það er notað í upphafi meðferðar við ákveðinni tegund krabbameins, lanngvinnu eítílfrumuhvítblæði.

Notaðu ekki Noxafil ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar þessi lyf.

Önnur lyf

Skoðaðu listann hér fyrir framan yfir lyf sem þú eða barnið þitt má alls ekki nota meðan þú ert á meðferð með Noxafil. Auk lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir framan eru önnur lyf sem hafa í för með sér hættu á hjartsláttartruflunum sem getur aukist þegar þau eru notuð samhliða Noxafil. Gættu þess að segja læknum frá öllum lyfjum sem þú eða barnið þitt notar (bæði lyfseðilsskyldum og þeim sem fást án lyfseðils).

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Noxafil með því að auka magn Noxafil í blóðinu.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun Noxafil með því að minnka magn þess í blóðinu:

- rífabútín og rífampicín (notað til meðferðar við ákveðnum sýkingum). Ef þú ert þegar á meðferð með rífabútíni þarf að taka blóðsýni til rannsóknar og þú þarft að vera vakandi fyrir sumum aukaverkunum sem rífabútín getur hugsanlega valdið.
- fenýtoín, karbamazepín, fenobarbítal eða primidón (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir flog).
- efavírenz og fosamprenavír, sem eru notuð til meðferðar við HIV sýkingu.

Noxafil getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sumra annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þessi lyf eru:

- vinkristín, vinblastín og aðrir vinka alkalóíðar (notuð til meðferðar við krabbameini)
- venetoclax (notað til meðferðar við krabbameini)
- cíklósporín (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- takrolimus og sirolimus (notað meðan á skurðaðgerð vegna líffæraígræðslu stendur eða eftir að henni er lokið)
- rífabútín (notað til meðferðar við ákveðnum sýkingum)
- lyf sem notuð eru við HIV sýkingu sem kallast próteasahemlar (að meðtöldu lópínavíri og atazanavíri sem eru gefin með ritonavíri)
- mídazólám, tríazólám, alprazólám eða önnur benzodíazepínlyf (notuð sem róandi eða vöðvaslakandi)
- díltíazem, verapamíl, nífedipín, nisoldipín eða aðrir kalsíumgangalokar (notuð við háum blóðþrýstingi)
- digoxín (notað til meðferðar við hjartabilun)
- glipizíð eða önnur súlfónýlúrea (notað til meðferðar við háum blóðsykri).
- all-trans retínósýra (ATRA), kallast einnig tretínóín (notað til meðferðar við ákveðnum blóðkrabbameinum).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt (eða ef þú ert í vafa) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Noxafil.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð áður en þú byrjar að nota Noxafil.

Noxafil má ekki nota á meðgöngu nema lækinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota lyfið. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Noxafil stendur á að hafa tafarlaust samband við lækinn.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Noxafil stendur vegna þess að örlítið magn af lyfinu getur skilist út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða fengið þokusýn meðan þú ert á meðferð með Noxafil, sem gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar og hafa samband við lækinn.

Noxafil inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat og propýlparahýdroxýbenzóat

Lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat (E218) og propýlparahýdroxýbenzóat. Getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Noxafil inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 47 mg af sorbitóli (E420) í ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Noxafil inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 7 mg af própýlenglýkóli (E1520) í ml.

Noxafil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á Noxafil

Skiptið ekki frá töku Noxafil magasýruþolins mixtúrudufts og leysis, dreifu yfir á töku Noxafil mixtúru, dreifu og öfugt.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skaltu leita upplýsinga hjá lækni barnsins þíns eða lyfjafræðingi.

- Lestu leiðbeiningarnar í bæklingnum um hvernig á að undirbúa og gefa skammt af Noxafil. Geymdu bæklinginn og fylgdu leiðbeiningunum í honum í hvert skipti sem þú undirbýrð lyfjagjöf. Hafðu bæklinginn meðferðis þegar þú ferð með barnið til læknis.
- Sjáðu til þess að lækinn eða lyfjafræðingur útskýri fyrir þér hvernig á að blanda lyfið og gefa barninu þínu réttan skammt.
- Mixtúruduftið þarf að blanda fyrir notkun með leysinum sem fylgir með því. Þú verður að gefa barninu þínu skammtinn innan 30 mínútum frá blöndun.
- Það má EINGÖNGU nota leysinn sem fylgir með lyfinu við undirbúning Noxafil.
- Til þess að tryggja að réttur skammtur sé gefinn má EINUNGIS nota sprauturnar, með tenntum enda, sem fylgja með lyfinu við undirbúning og gjöf lyfsins.

- Gættu þess að fylgja fyrirmælum læknisins. Læknirinn mun segja þér ef og hvenær þú átt að hætta að gefa barninu þínu Noxafil.

Hversu mikið á að taka?

Ráðlagðir skammtar fyrir börn á aldrinum 2 til yngri en 18 ára sem veiga 10 til 40 kg eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

| Þyngd (kg) | Skammtur (rúmmál) |
|------------|-------------------|
| 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) |

Á 1. degi er ráðlagður skammtur gefinn tvisvar.

Eftir 1. dag er ráðlagður skammtur gefinn einu sinni á dag.

Fyrir börn sem veiga > 40 kg er ráðlagt að nota Noxafil töflur ef þau eru fær um að gleypa töflur í heilu lagi.

Meðferðarlengd fer eftir tegund sýkingar eða eftir því hversu lengi ónæmiskerfið virkar ekki sem skyldi og hugsanlegt er að læknirinn geri einstaklingsbundnar breytingar á meðferðarlengd. Breyttu ekki skammti eða meðferðaráætlun án samráðs við lækninn sem ávísar lyfinu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú eða barnið þitt hafi tekið of stóran skammt af Noxafil, skaltu hafa samband við lækninn eða fara á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að taka Noxafil

- Ef gleymist að taka skammt skaltu taka hann eða gefa barninu þínu um leið og þú manst eftir því.
- Ef hins vegar er næstum komið að þeim tíma sem á að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda síðan áfram töku lyfsins samkvæmt venjulegri áætlun.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú eða barnið þitt gæti þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- ógleði eða uppköst, niðurgangur
- einkenni lifrakvilla – það eru m.a. gulnun húðar eða augnhvítu, óvenjulega dökkt þvag eða ljósar hægðir, ógleði án augljósrar ástæðu, magakvillar, lystarleysi eða óvenjuleg þreyta eða slappleiki, hækun lifrarentsímna sem kemur fram í blóðrannsóknunum
- ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Segðu lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana:

Algengar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breyting á saltmagni í blóðinu sem sést í blóðrannsókn - einkennin eru m.a. ringlun og máttleysi
- óeðlileg tilfinning í húðinni, s.s. dofi, fiðringur, kláði, eins og eitthvað sé að skríða undir húðinni, stingir eða sviði
- höfuðverkur
- lág gildi kalíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- lág gildi magnesíums í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hár blóðþrýstingur
- lystrarleysi, magaverkur eða meltingarópægindi, vindgangur, munnþurrkur, breytt bragðskyn
- brjóstsviði (sviðatilfinning í brjósti sem leiðir upp í háls)
- of fáir daufkyrningar, sem er ákveðin tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) – þetta getur leitt til þess að þú verðir líklegri til að fá sýkingar, þetta sést í blóðrannsókn
- hiti
- máttleysi, sundl, þreyta eða syfja
- útbrot
- kláði
- hægðatregða
- óþægindi í endaparmi.

Sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- blóðleysi – einkennin eru m.a. höfuðverkur, þreytutilfinning eða sundl, mæði eða fölvi og lágt blóðrauðagildi, sést í blóðrannsókn
- lágt gildi blóðflagna (blóðflagnafæð), sést í blóðrannsókn – þetta gæti leitt til blæðingar
- lágt gildi hvítfrumna, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (hvítfrumnafeð), sést í blóðrannsókn – þetta getur aukið líkur á sýkingum
- hátt gildi eósínfíkla, ákveðin tegund hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) – þetta getur komið fram ef þú ert með bólgu
- æðabólga
- hjartsláttartruflanir
- krampaköst (flog)
- taugaskemmd (taugakvilli)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur – kemur fram á hjartalínuriti, hjartsláttarónot, hægur eða hraður hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur
- bólga í briskirtli (briskbólga) – þetta getur valdið slæmum kviðverk
- truflað súrefnisflæði til milta (fleygdrep í milta) – þetta getur valdið verulegum kviðverk
- verulegir nýrnakvillar – einkennin geta meðal annars verið meira eða minna þvagmagn sem er öðruvísi á litinn en venjulega
- hátt gildi kreatíníns í blóðinu – sést í blóðrannsókn
- hósti, hiksti
- blóðnasir
- slæmur nístandi verkur í brjósti við öndun (takverkur)
- bólga í eitlum (eitlastækkun)
- breyting á næmi, sérstaklega í húð
- skjálfti
- há eða lág blóðsykursgildi
- þokusýn, viðkvæmni fyrir ljósi
- hárlos (skalli)
- sár í munni
- skjálfti, almenn vanlíðunartilfinning
- verkur, bakverkur eða verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum
- vökvæðing (bjúgur)
- tíðatruflanir (óeðlilegar blæðingar frá leggöngum)
- vangeta til að sofa (svefnleysi)

- algjör vangeta til að tala eða truflun á máli að einhverju leyti
- þroti í munni
- óeðlilegir draumar eða erfiðleikar með svefn
- vandamál með samhæfingu eða jafnvægi
- slímhúðarbólga
- nefstífla
- erfiðleikar við öndun
- óþægindi fyrir brjósti
- uppþembutilfinning
- væg eða mikil ógleði, uppköst, magakrampi og niðurgangur, yfirleitt af völdum veiru, magaverkur
- ropi
- taugaspenna.

Mjög sjaldgæfar: Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lungnabólga – einkennin eru m.a. mæði og mislitur slímuppgangur
- hár blóðþrýstingur í æðum í lungunum (lungnaháþrýstingur). Þetta getur valdið alvarlegum skemmdum á lungum og hjarta
- kvillar í blóði eins og óeðlileg storknun blóðs eða lengdur blæðingartími
- alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbreidd útbrot með blöðrum og flögnun húðar
- geðræn vandamál eins og að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- yfirlið
- erfiðleikar með að hugsa eða tala, rykkjóttar hreyfingar, einkum í höndum, sem ekki er hægt að hafa stjórn á
- heilaslag – einkennin eru m.a. verkur, máttleysi, dofi eða fiðringur í útlimum
- blindur eða dökkur blettur í sjónsviði
- hjartabilun eða hjartaáfall sem gæti leitt til hjartastopps og dauða, hjartsláttartruflanir ásamt skyndidauða
- blóðtappar í fótleggjum (blóðtappamyndun í djúplægri bláæð) – einkennin eru m.a. mikill verkur eða þroti á fótleggjum
- blóðtappar í lungum (lungnasegarek) – einkennin eru m.a. mæði eða verkur við öndun
- blæðing í maga eða þörmum – einkennin eru m.a. blóðuppköst eða blóð í hægðum
- teppa í þörmum, einkum í dausgörn. Teppan kemur í veg fyrir að þarmainnihaldið berist niður í neðsta hluta þarmanna. Einkennin eru m.a. uppþembutilfinning, uppköst, slæm hægðatregða, lystarleysi og krampar
- þvageitrunarblóðlýsa, þá brotna rauðu blóðkornin niður (blóðlýsa) en þetta getur átt sér stað hvort sem um nýrnabilun er að ræða eða ekki
- blóðfrumnafeð, þá sjást lág gildi allra blóðfrumna (rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna) í blóðrannsókn
- stór purpuralituð svæði á húð (blóðflagnafæðarpurpuri)
- þroti í andliti eða tungu
- þunglyndi
- tvísýni
- verkur í brjósti
- truflun á starfsemi nýrnahettna – þetta getur valdið slappleika, þreytu, lystarleysi, breytingu á húðlit
- truflun á starfsemi heiladinguls – þetta getur valdið lágum gildum sumra hormóna í blóðinu sem hafa áhrif á starfsemi kynfæra karla og kvenna
- heyrnarskerðing.
- sýndaraldósterónheilkenni, sem veldur háum blóðþrýstingi ásamt lágu kalíumgildi (kemur fram í blóðrannsókn).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- sumir sjúklingar hafa jafnframt greint frá ringlun eftir að þeir hafa tekið Noxafil.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð einhverja framangreindra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Noxafil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum eða leysi niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Sjá í leiðbeiningabæklingnum hvernig farga á lyfjaleifum á réttan hátt.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Noxafil inniheldur

Virka efnið er posakónazól. Í hverjum einnota skammtapoka af magasýruþolnu mixtúrudufti, dreifu er beinhvítt til gult duft sem inniheldur 300 mg af posakónazóli.

Önnur innihaldsefni eru: hýprómellósi asetat súkkínat

Leysirinn inniheldur eftirfarandi innihaldsefni: hreinsað vatn, glýceról (E422), metýlparahýdroxýbenzóat (E218), própýlparahýdroxýbenzóat, natríumtvívvetnisfosfateinhýdrat, vatnsfría sítrónusýru (E330), xanthan gúmmí (E415), natríumsítrat (E331), sakkarín natríum (E954), örkristallaðan sellulósa og natríumkarmellósa, karragenan kalsíumsúlfat trínatríumfosfat (E407), sorbitóllaun (E420), kalíumsorbat (E202), súrsætt berjabragðefni (sem inniheldur própýlenglýkól (E1520), vatn, náttúruleg og tilbúin bragðefni), froðuhemjandi fleyti Af (sem inniheldur pólýetýlen glýkól (E1521), oktametýl sýklótetrasiloxan, dekametýlsýklópentasiloxan og pólý (oxý-1,2-etandíýl), alfa-(1-oxóoktadecýl) - omega-hýdroxý).

Lýsing á útliti Noxafil og pakkingastærð

Noxafil magasýruþolið mixtúruduft og leysir, dreifa kemur í pakkingu sem inniheldur:

Pakking 1: Pakkingin inniheldur 8 barnhelda einnota skammtapoka (PET/ál/LLDPE, tvær 3 ml (grænar) sprautur með tenntum enda, tvær 10 ml (bláar) sprautur með tenntum enda, tvo blöndunarbikara, eitt 473 ml glas með leysi (HPDE) og pólýprópýlen (PP) lok með álinnsigli og eitt millistykki fyrir glasið með leysinum.

Pakking 2: Askja með sex 3 ml (grænum) og sex 10 ml (bláum) sprautum með tenntum enda. Hver einnota skammtapoki inniheldur 300 mg af poskónazóli sem blandað er upp í 9 ml af leysi til að ná í heild 10 ml af dreifu með lokastyrk um það bil 30 mg í ml.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Notkunarleiðbeiningar

Noxafil 300 mg magasýrupolið mixtúruduft og leysir, dreifa posakónazól

Notkunarleiðbeiningar fyrir umönnunaraðila barna



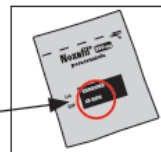
- Gættu þess að hafa lesið og skilið þessar notkunarleiðbeiningar.
- Hafðu þennan bækling meðferðis þegar þú ferð með barnið þitt til læknis.

Áður en þú byrjar

- Áður en þú hefst handa skaltu gæta þess að lesa allar leiðbeiningar og ganga úr skugga um að þú hafir skilið þær. Þær geta verið ólíkar þeim leiðbeiningum sem sem átt hafa við lyf sem þú hefur notað áður.
- Mikilvægt er að allar mælingar séu hárnákvæmar.
- Áður en þú gefur Noxafil, skaltu athuga allar þrjár fyrningardagsetningar. Fyrningardagsetning er prentuð á öskjuna (Mynd 1), Noxafil skammtapokana (Mynd 2) og leysinn (Mynd 3).
- Ekki opna Noxafil skammtapokana fyrr en þú ert tilbúin/n til að blanda skammt.



Mynd 1



Mynd 2



Mynd 3

Athugaðu: Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.


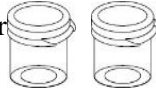


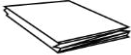



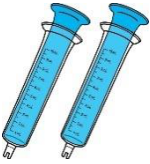
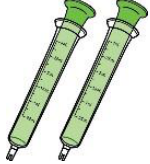
Áður en þú byrjar

- Magn Noxafil sem þú gefur fer eftir þyngd barnsins
Læknirinn mun segja þér hvaða skammtur er réttur fyrir barnið þitt
Gættu þess að mæta í skipulagða læknatíma
til þess að fá nýjar upplýsingar um skammta eftir því sem barnið þitt vex.
- Í þessum bæklingi eru leiðbeiningar um hvernig á að:
 - Koma Noxafil yfir í vökvaform
 - Mæla réttan skammt með sprautu til gjafar um munn
 - Gefa barninu Noxafil
 - Ganga frá eftir lyfjagjöf

Athugaðu: Komdu barninu fyrir á öruggum stað. Þú munt þurfa að nota báðar hendur til að undirbúa Noxafil. Þvoðu hendur með sápu og vatni áður en þú byrjar að undirbúa Noxafil.

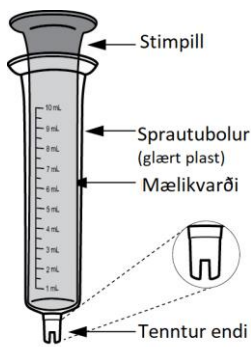
Athugaðu áður en þú bætir Noxafil í: Gættu þess að þú og barnið séu tilbúin. Þú verður að fleygja Noxafil ef þú notar það ekki innan **30 mínútna** og byrja aftur frá byrjun.

Innihald pakkningar

- Ytri askja 
 - 2 blöndunarbikarar 
 - Leiðbeiningar um notkun (þessi bæklingur) 
 - 8 skammtapokar af Noxafil dufti 
 - Fylgiseðill 
 - Millistykki á glas 
 - 4 sprautur (sýndar fyrir neðan) 
 - Glas með leysi til notkunar með Noxafil 
- 
2 bláar (10 ml) sprautur
- 
2 grænar (3 ml) sprautur

**Í pakkningunni er aukabikar og sprautur ef ein skyldi týnast eða eyðileggjast
Ekki má nota skemmda bikara eða skemmdar sprautur.**

Kynntu þér sprautuna sem ætluð er til gjafar um munn



- Áður en þú undirbýrð skammt skaltu kynna þér hluta sprautunnar og hvernig á að nota þá. .
 - Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig á að mæla með sprautu skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.
 - Gættu þess að ýta stimplinum alveg niður í sprautubolinn áður en þú byrjar að mæla skammt.
-
- Finndu töluna á mælikvarðandum sem á við það magn af leysi eða Noxafil sem þú þarft.
 - Gættu þess að fylgja leiðbeiningunum í bæklingnum um hvernig á að fjarlægja loftbólur úr sprautunni. **Loftbólur geta haft áhrif á magn lyfsins sem barnið fær.**

Skref 1. Hafðu leysinn tilbúinn

Athugaðu: Notaðu þarf leysinn við undirbúning Noxafil.

Ekki blanda Noxafil saman við mjólk, ávaxtasafa eða vatn.

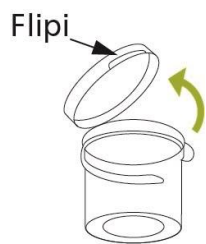


Þegar þú notar leysinn í fyrsta skipti:

- Opnaðu glasið og fjarlægðu öryggisinnsglið. Notið skæri ef þess þarf.
- Settu millistykkið ofan á glasið þannig að litla gatið snúi upp.
- **Þrýstu millistykkinu alveg niður.**
- Eftir að millistykkið er komið á sinn stað á það að vera áfram í glasinu.
- Settu lokið aftur á glasið.

Skref 2. Taktu til allan búnaðinn sem þú þarft og komdu fyrir á hreinu yfirborði

Athugaðu: Komdu barninu fyrir á öruggum stað. Þú munt þurfa að nota báðar hendur til að undirbúa Noxafil. Þvoðu hendur með sápu og vatni áður en áður en þú byrjar að undirbúa Noxafil.



1 blöndunarbikar

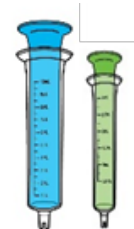
(Notaðu flipann á blöndunarglasinu til að lyfta lokinu).



1 skammtapoki af Noxafil dufti



Leysir

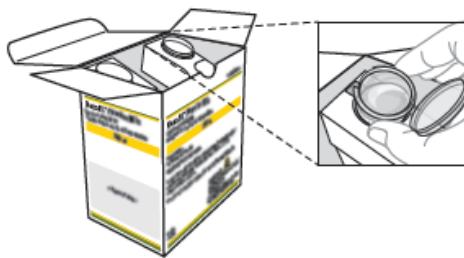


1 blá sprauta og 1 græn sprauta
(Hafðu tilbúna 1 af hvorri, en þú gætir þurft að nota einungis eina eftir því hver skammturinn er)



Skæri

(fylgja ekki með í pakkningunni, notaðu beitt heimilis- eða eldhússkæri)

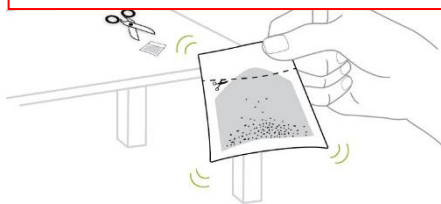


Í Noxafil öskjunni er haldari fyrir blöndunarbikar til þess að auðveldara sé að halla bikarnum þegar verið er að mæla skammt.

Skref 3. Settu Noxafil í blöndunarglasið

Athugaðu áður en þú setur Noxafil í:

Gættu þess að þú og barnið séuð tilbúin. Ef þú notar ekki Noxafil innan **30 mínútna** verður þú að henda því og byrja aftur frá byrjun.



Mynd 1

- Opnaðu skammtapokann með því að klippa eftir punktalínunni og helltu öllu duftinu í blöndunarbikarinn. Gættu þess að tæma pokann alveg (Mynd 2).

- Taktu **1 skammtapoka** af Noxafil og hristu duftið niður í botn skammtapokans (Mynd 1).



Mynd 2

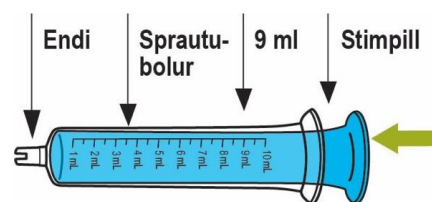
Skref 4. Hristu glasið með leysinum



- Hristu leysinn vel í hvert skipti áður en þú undirbýrð Noxafil.

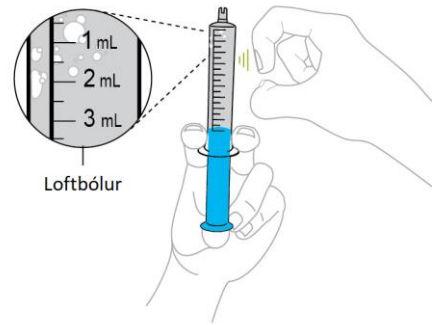
Skref 5. Dragðu 9 ml af leysi upp í bláu sprautuna

- Ýttu stimpli **bláu** sprautunnar alveg niður í botn eins langt og hægt er.
- Fjarlægðu tappann af glasinu með leysinum.
- Ýttu tennta enda sprautunnar niður í millistykkið á glasinu.
- Hvolfdu glasinu með sprautunni áfastri. Togaðu stimpilinn til baka með hinni hendinni til þess að draga leysi upp í sprautuna.
- Hættu þegar komið er að 9 ml línunni.
- Snúðu glasinu aftur við og fjarlægðu sprautuna og athugaðu mælinguna.

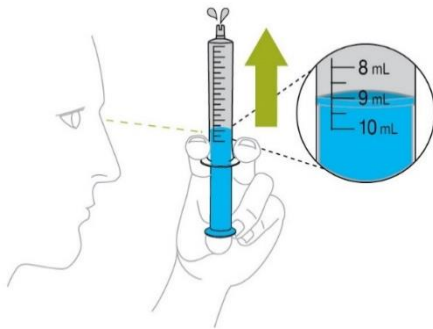


Skref 6. Athugaðu hvort loftbólur eru til staðar

- Haltu sprautunni þannig að tennti endinn snúi upp. Sláðu létt með fingri á sprautuna til þess að færa til loftbólur.
- Ýttu stimplinum hægt niður til þess að loftið fari út (Mynd 1).



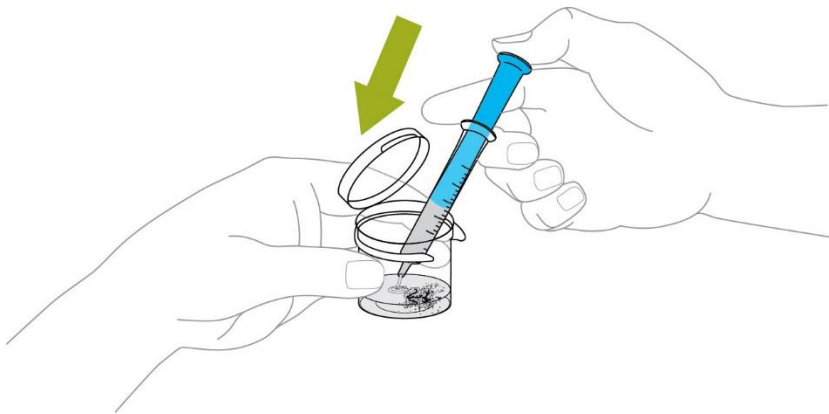
Mynd 1



- Athugaðu aftur á sprautunni hvort þú hafir mælt rétt magn af leysinum. Ef magnið er minna en 9 ml skaltu stinga tennta enda sprautunnar aftur í leysisflöskuna og draga stimplinn til baka og draga stimplinn til baka fram að 9 ml línunni (Mynd 2).

Mynd 2

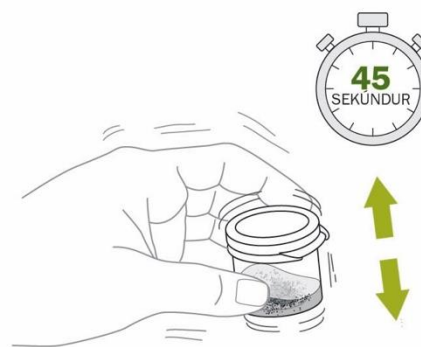
Skref 7. Bættu 9 ml af leysi við Noxafil



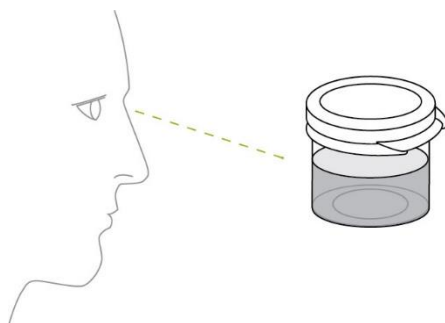
- Bættu 9 ml af leysi við Noxafil duftið í blöndunarbikarnum með því að ýta stimpli sprautunnar alveg niður.

Skref 8. Blandaðu Noxafil

- Lokaðu blöndunarbikarnum með því að smella lokinu á.
- Hristu blöndunarbikarinn mjög kröftuglega í 45 sekúndur til þess að blanda Noxafil (Mynd 1).



Mynd 1



Mynd 2

- Athugaðu hvort duftið hafi blandast vel. Ef það hefur ekki blandast, skaltu hrista blöndunarbikarinn lengur. Noxafil blandan á að vera skýjuð og laus við kekki (Mynd 2)

Skref 9. Athugaðu hverju lækurinn hefur ávísað

- Notaðu það magn millilítra sem lækurinn hefur ávísað.

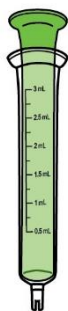
Athugaðu: Skammtinum gæti verið breytt í hvert skipti sem þú ferð til lækisins, þess vegna skaltu ganga úr skugga um að þú hafir ávallt nýjustu upplýsingar. Gættu þess að mæta með barninu þínu í allar skipulagðar lækisheimsóknir til lækisins til þess að barnið þitt fái réttan skammt.

Skref 10. Veldu sprautuna sem þú þarft

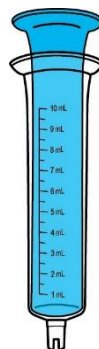
Athugaðu: Notaðu **eingöngu** sprauturnar sem fylgja með í pakkningunni.

Veldu rétta sprautu fyrir skammt barnsins:

Fyrir **1 ml**
til **3 ml**
Græn



Fyrir **3 ml**
til **10 ml**
Blá



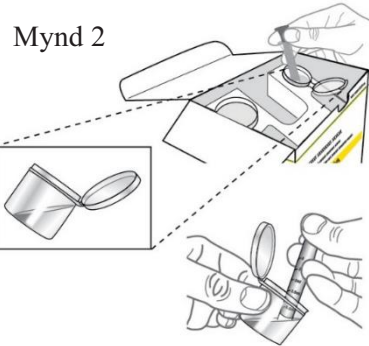
- Finndu síðan ml merkinguna á kvarða sprautunnar sem á við skammtinn sem barnið á að fá.

Skref 11. Mældu Noxafil

- Þrýstu stimplinum niður í skömmtunarsprautuna eins langt og hann kemst (Mynd 1).
- Hallaðu bikarnum með hendinni eða notaðu bikarhaldarann sem er í Noxafil öskjunni (Mynd 2).
- Settu tennta enda sprautunnar í neðsta hluta glassins með Noxafil og dragðu stimpilinn til baka (Mynd 3).
- Stöðvaðu þegar þú kemur að línunni sem sýnir skammtinn sem er ávísað.



Mynd 1



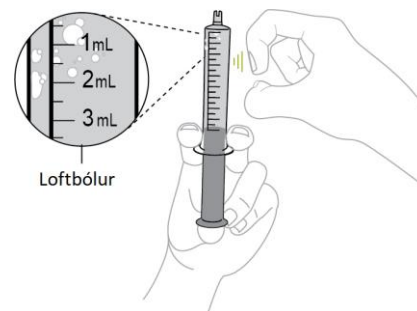
Mynd 2

Mynd 3

Athugaðu: Þú munt ekki nota alla Noxafil blönduna. Eitthvað af henni mun verða eftir í blöndunarbikarnum.

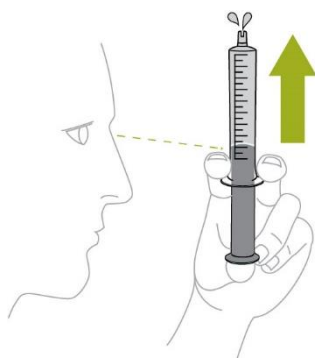
Skref 12. Athugaðu hvort loftbólur eru til staðar

- Haltu sprautunni þannig að tennti hlutinn snúi upp. Sláðu létt á hana með fingri til þess að færa til loftbólur.
- Ýttu stimplinum hægt niður til þess að loftið fari út (Mynd 1).



Mynd 1

- Athugaðu aftur á sprautunni hvort



þú hafir mælt rétt magn af Noxafil. Ef magnið er minna en en ávísaður skammtur skaltu stinga tennta enda sprautunnar aftur í blöndunarbikarinn með Noxafil og draga stimpilinn til baka að réttum skammti á kvarða sprautunnar (Mynd 2).

Mynd 2

Skref 13. Gefðu barninu Noxafil

- Settu sprautuna varlega í munn barnsins þannig að tennti endinn snerti kinnina að innanverðu.



- Ýttu stimplinum hægt niður til að gefa Noxafil skammtinn. Mikilvægt er að barnið taki allan skammtinn (það er í lagi að örlítið verði eftir í tennta enda sprautunnar).

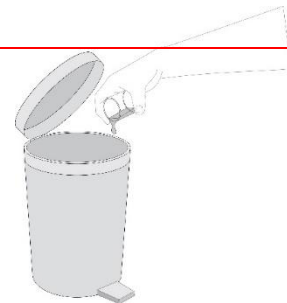
Athugaðu:

- Ef barnið kastar upp eða spýtir út úr sér öllum skammtinum innan 15 mínútna eftir gjöf Noxafil má endurtaka gjöf einu sinni. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þetta gerist.
- Notaðu einungis leysinn sem er í pakkningunni. Ekki blanda Noxafil saman við mjólk, ávaxtasafa eða vatn.

Skref 14. Þrífðu bikarinn og sprauturnar

Athugaðu: Sprauturnar og blöndunarbikararnir eiga að vera fjölnota. Ekki fleygja sprautunum og blöndunarbikurinum fyrir en búið er að nota alla Noxafil skammtapokana. Ef ekki er hægt að þvo sprauturnar og nota aftur eru auka sprautur í pakkningu 2.

- Helltu því sem eftir er af Noxafil blöndunni í glasinu í ruslafötu heimilisins. **Ekki hella henni í vaskinn.**
- Togaðu stimpilinn úr þeim sprautum sem þú hefur notað.
- Sprauturnar, stimplana og blöndunarglösina á að þvo upp í höndunum með heitu vatni og uppþvottalegi. **Ekki þvo áhöldin í uppþvottavél.**
- Skolið með vatni og látið þorna sjálfkrafa.
- Setjið öll áhöldin á hreinan, þurrar stað.



Skref 15. Þegar búið er að nota alla Noxafil skammtapokana

- Þegar búið er að nota síðasta Noxafil skammtapokann í þessari öskju verður eftir afgangur af leysi í glasinu. Fleygðu því sem afgangur er af leysinum og hentu öllum hlutum sem voru í pakkningunni.