

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension.

Detta läkemedel innehåller 10 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

Detta läkemedel innehåller upp till 1,25 mg bensylalkohol per 5 ml suspension.

Detta läkemedel innehåller upp till 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Vit suspension

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil oral suspension är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itrakonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itrakonazol eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Orofaryngeal candidiasis: Som förstahandsval till allvarligt sjuka eller immunokomprometterade patienter hos vilka topikal behandling förväntas ha otillräcklig effekt.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil oral suspension är också indicerat som profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för "graft versus host disease" och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid primärbehandling av invasiv aspergilloz hänvisas till produktresumén för Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning och enterotabletter.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller ge understödjande behandling av högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

**Noxafil oral suspension är inte utbytbar mot Noxafil tabletter eller Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension.**

Noxafil oral suspension är endast indicerat för vuxna ( $\geq 18$  år). En annan läkemedelsform (Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension) är tillgänglig för barn från 2 år till  $< 18$  år.

Den orala suspensionen är inte utbytbar mot varken tabletter eller enteropulver och vätska till oral suspension på grund av skillnader gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

### Dosering

Noxafil är också tillgänglig som 100 mg enterotablett, 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning och 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension. Noxafil tabletter ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än Noxafil oral suspension både efter födointag och i fastande tillstånd. Därför är tabletterna den föredragna läkemedelsformen framför den orala suspensionen för att optimera plasmakoncentrationen.

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

**Tabell 1.** Rekommenderad dos till vuxna beroende på indikation

<b>Indikation</b>	<b>Dos och behandlingstid</b> (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	200 mg (5 ml) fyra gånger dagligen. Alternativt kan patienter som tolererar föda eller ett näringstillskott ta 400 mg (10 ml) två gånger dagligen under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Orofaryngeal candidiasis	En startdos på 200 mg (5 ml) en gång dagligen den första dagen, därefter 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen i 13 dagar. Varje dos Noxafil ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	200 mg (5 ml) tre gånger dagligen. Varje dos Noxafil ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per $\text{mm}^3$ .

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för posakonazol oral suspension har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Två andra orala läkemedelsformer; Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension samt Noxafil tabletter, finns tillgängliga för barn.

### Administreringssätt

För oral användning.

Den orala suspensionen måste skakas kraftigt före användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling under insättnings- och dostitreringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

### Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång rapporterades sällan.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorietvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av

posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

#### QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

#### Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

#### Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

#### Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

#### Venetoklaxtoxicitet

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

#### Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz och cimetidin

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

#### Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

#### Glukos

Detta läkemedel innehåller cirka 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 10 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

#### Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller upp till 1,25 mg bensylalkohol per 5 ml suspension. Bensylalkohol kan orsaka anafylaktoida reaktioner.

#### Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller upp till 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *Fosamprenavir*

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

#### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Plasmakoncentrationerna av posakonazol ( $C_{max}$  och AUC) minskades med 39 % när posakonazol gavs samtidigt med cimetidin (400 mg två gånger dagligen) beroende på minskad absorption möjligen sekundärt till en minskning av magsyreproduktionen. Samtidig administrering av posakonazol med H<sub>2</sub>-receptorantagonister ska undvikas om möjligt. På samma sätt sänkte samtidig administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg dagligen) genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC med 46 % respektive 32 %, jämfört med 400 mg posakonazol ensamt. Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpshämmare ska undvikas om möjligt.

#### *Föda*

Absorptionen av posakonazol ökas signifikant med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient, såvida posakonazol inte ges på ett strängt standardiserat sätt tillsammans med föda, eftersom föda har stor inverkan på exponeringen för posakonazol (se avsnitt 5.2).

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)*

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

#### *Ergotalkaloider*

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)*

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reduktashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rbdomyolys (se avsnitt 4.3).

#### *Vincaalkaloider*

De flesta vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

#### *Rifabutin*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

#### *Sirolimus*

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas

det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

#### *Ciklosporin*

För hjärttransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

#### *Takrolimus*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

#### *Hiv-proteashämmare*

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

#### *Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4*

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar)  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3–4 timmar till 8–10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).



*Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

*Digoxin*

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

*Sulfonylurea*

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

*All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

*Venetoklax*

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade  $C_{max}$  för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Se produktresumén för venetoklax.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (1,7 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen, baserad på jämviktskoncentrationen hos friska frivilliga) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,2 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Försiktighet bör iaktas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska studier och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

### Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2.** Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring\*

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion
<b>Endokrina systemet</b>	
Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanliga:	hyperglykemi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
Sällsynta:	psykotiska tillstånd, depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
Mindre vanliga:	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
Sällsynta:	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa
Sällsynta:	diplopi, skotom
<b>Öron och balansorgan</b>	
Sällsynta:	hörselnedsättning
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	långt QT-syndrom <sup>§</sup> , onormalt EKG <sup>§</sup> , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
Sällsynta:	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	hypertension
Mindre vanliga:	hypotension, vaskulit
Sällsynta:	lungemboli, djup ventrombos

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfat, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulst, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
<b>Njurar och urinvägar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbnings smärta i bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

\* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enteropulver och vätska till oral suspension.

§ Se avsnitt 4.4

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Lever och gallvägar*

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## 4.9 Överdoser

I kliniska studier upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av provaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

#### Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosynen.

#### Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampsisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

#### Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

#### Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

## Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

## Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

## Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var ~200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering och effekten av föda på absorptionen).

## Klinisk erfarenhet

### Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

#### *Invasiv aspergillos*

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itrakonazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 3 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

**Tabell 3.** Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Resultat per species</b>		
Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>1</sup> Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

#### *Fusarium spp.*

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

#### *Kromoblastomykos/Mycetom*

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromoblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella spp.*

#### *Coccidioidomykos*

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

#### *Behandling av azol-känslig orofaryngeal candidiasis*

En randomiserad, utvärderingsblind och kontrollerad studie fullföljdes hos hiv-infekterade patienter med azol-känslig orofaryngeal candidiasis (de flesta patienterna som studerades hade *C. albicans* isolerad vid utgångsläget). Den primära effektvariabeln var den kliniska svarsfrekvensen (definierad som utläkning eller förbättring) efter 14 dagars behandling. Patienterna behandlades med posakonazol eller flukonazol oral suspension (både posakonazol och flukonazol gavs enligt följande: 100 mg två gånger dagligen i 1 dag följt av 100 mg en gång dagligen i 13 dagar).

De kliniska svarsfrekvenserna i ovan nämnda studie visas i tabell 4 nedan.

Posakonazol visade sig inte vara sämre än flukonazol avseende den kliniska svarsfrekvensen dag 14 liksom 4 veckor efter avslutad behandling.

**Tabell 4.** Kliniska svarsfrekvenser vid orofaryngeal candidiasis

Endpoint	Posakonazol	Flukonazol
Klinisk svarsfrekvens dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk svarsfrekvens 4 veckor efter avslutad behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk svarsfrekvens definierades som det antal fall som svarade kliniskt (utläkning eller förbättring) delat med det totala antalet fall som uppfyllde kraven för analys.

#### *Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)*

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med "graft versus host disease" (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom faststälts av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI

100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrazonazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 5 och 6 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

**Tabell 5.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>	p-värde
<b>Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI</b>			
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

**Tabell 6.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>
<b>Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos</b>		
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p= 0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p = 0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %); Andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

### Pediatrik population

Ingen dosering av posakonazol oral suspension kan rekommenderas för barn. Säkerheten och effekten av andra formuleringar av posakonazol (Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension; Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning) har dock fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Se produktresuméerna för ytterligare information.

### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Posakonazol absorberas med ett medianvärde av  $T_{max}$  på 3 timmar (patienterna hade intagit föda). Posakonazols farmakokinetik är linjär efter enkel och flerdosadministrering av upp till 800 mg taget i samband med en fettrik måltid. Inga andra ökningarna i exponering sågs när doser över 800 mg dagligen gavs till patienter eller friska frivilliga. I fastande tillstånd ökade AUC proportionellt mindre vid doser över 200 mg. Hos friska frivilliga i fastande tillstånd, då den totala dagliga dosen (800 mg) delades till 200 mg fyra gånger dagligen jämfört med 400 mg två gånger dagligen, ökade posakonazolexponeringen 2,6 gånger.

### Effekt av föda på oral absorption hos friska frivilliga

Absorptionen av posakonazol ökade signifikant när posakonazol 400 mg (en gång dagligen) gavs under och omedelbart efter intag av en fettrik måltid (~ 50 gram fett) jämfört med om det gavs före måltid,  $C_{max}$  och AUC steg med omkring 330 % respektive 360 %. AUC för posakonazol är 4 gånger högre när det ges tillsammans med en fettrik måltid (~ 50 gram fett) och omkring 2,6 gånger högre när det ges under en fettfattig måltid eller med ett näringstillskott (14 gram fett) jämfört med fastande tillstånd (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Distribution

Posakonazol absorberas och utsöndras långsamt med en stor skenbar distributionsvolym (1774 liter) och är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

### Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

### Eliminering

Posakonazol utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 35 timmar (variationsvidd 20 till 66 timmar). Efter administrering av  $^{14}C$ -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state uppnås efter 7 till 10 dagar vid upprepad dosering.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

#### *Barn (< 18 år)*

Efter administrering av 800 mg posakonazol per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 barn i åldern 8-17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18-64 år (817 ng/ml). Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol ( $C_{av}$ ) i profylaxstudier jämförbar hos tio barn (13-17 år) med  $C_{av}$  hos vuxna ( $\geq 18$  år). I en studie behandlades 136 neutropena barn i



åldern 11 månader-17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträvade koncentrationen (Dag 7  $C_{av}$  mellan 500 ng/ml-2 500 ng/ml). Generellt tenderade exponeringar att vara högre hos de äldre patienterna (7 till < 18 år) än hos de yngre patienterna (2 till < 7 år).

#### *Kön*

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

#### *Äldre*

En ökning av  $C_{max}$  (26 %) och AUC (29 %) sågs hos äldre personer (24 personer  $\geq 65$  år) jämfört med yngre personer (24 personer 18-45 år). Säkerhetsprofilen för posakonazol i kliniska effektstudier var emellertid jämförbar för unga och gamla patienter.

#### *Etnicitet*

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och  $C_{max}$  för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

#### *Vikt*

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att clearance för posakonazol är kopplad till vikt. Hos patienter > 120 kg, minskar  $C_{av}$  med 25 % och hos patienter < 50 kg, ökar  $C_{av}$  med 19 %. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ( $n=18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [ $> 96$  % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [ $< 40$  % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ( $t_{1/2}$ ) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råttor och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i  $\geq 3$  månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga

funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid systemiska koncentrationer 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekomensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 1,4-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 1,4-faldigt respektive 4,6-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Polysorbat 80  
Simetikon  
Natriumbensoat (E211)  
Natriumcitratdihydrat  
Citronsyramonohydrat  
Glycerol  
Xantangummi  
Flytande glukos  
Titandioxid (E171)  
Artificiell körsbärssmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol (E1520)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad behållare: 3 år

Efter första öppnandet av behållaren: 4 veckor

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

105 ml oral suspension i en flaska (barnstemsfärgat glas typ IV) försluten med ett barnsäkert plastlock (polypropen) och en doseringssked (polystyren) med två måttangivelser: 2,5 ml och 5 ml.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för senast förnyat godkännande: 25 oktober 2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/YYYY}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Noxafil 100 mg enterotabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett (tablett)

Guldragerad, kapselformad tablett 17,5 mm långa märkta med "100" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion

Noxafil enterotabletter är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itrakonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot amfotericin B.
- Kromblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itrakonazol eller med intolerans mot itrakonazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil enterotabletter är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till produktresumén för Noxafil oral suspension.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller ge understödande behandling av högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

## Noxafil tabletter är inte utbytbara mot Noxafil oral suspension

Tabletten är inte utbytbar mot den orala suspensionen på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

### Dosering

Noxafil är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension, 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning och 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension. Noxafil tabletter ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än Noxafil oral suspension både efter födointag och i fastande tillstånd. Därför är tabletterna den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen.

Rekommenderad dos till barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna visas i tabell 1.

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension är rekommenderat för oral användning till barn från 2 års ålder med en kroppsvikt ≤ 40 kg. Se produktresumén för enteropulver och vätska till oral suspension för mer information om dosering.

**Tabell 1.** Rekommenderad dos hos barn från 2 års ålder med en kroppsvikt > 40 kg och vuxna beroende på indikation

<b>Indikation</b>	<b>Dos och behandlingslängd</b> (Se avsnitt 5.2)
Behandling av invasiv aspergillos (endast för vuxna)	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) två gånger dagligen den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg eller 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning) en gång dagligen. Varje tabletdos kan tas utan hänsyn till födointag. Rekommenderad behandlingslängd är 6-12 veckor. Byte mellan intravenös och oral administrering är lämpligt när det är kliniskt indicerat.
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm <sup>3</sup> .

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar

jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för posakonazol för barn under 2 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

För oral användning

Noxafil enterotabletter kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tablettorna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller brytas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling under insättnings- och dositeringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

#### Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatase, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

#### QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet

(se avsnitt 4.3 och 4.5). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

#### Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

#### Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

#### Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

#### Venetoklaxtoxicitet

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

#### Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz.

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

#### Plasmaexponering

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt 5.2).

#### Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *Fosamprenavir*

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

#### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidigt med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

### Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient.



#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)*

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

#### *Ergotalkaloider*

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)*

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

#### *Vincaalkaloider*

De flesta vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

#### *Rifabutin*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

#### *Sirolimus*

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusedosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

#### *Ciklosporin*

För hjärttransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant

under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

#### *Takrolimus*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

#### *Hiv-proteashämmare*

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

#### *Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4*

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar)  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3-4 timmar till 8-10 timmar vid samtidig administrering. På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

#### *Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

#### *Digoxin*

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

#### *Sulfonylurea*

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

#### *All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för

tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

#### *Venetoklax*

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade  $C_{max}$  för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Se produktresumén för venetoklax.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger riskerna för fostret.

#### Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

#### Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor vid doser upp till 180 mg/kg (3,4 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter) eller honrättor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,6 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata har i huvudsak erhållits från studier med den orala suspensionen.

Säkerheten för posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

#### Posakonazol tabletter

Säkerheten för posakonazol tabletter har utvärderats hos 104 friska frivilliga och 230 patienter som deltagit i en klinisk studie avseende antimykotisk profylax.

Säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol tabletter har utvärderats hos 288 patienter som deltagit i en klinisk studie för behandling mot aspergilloz av vilka 161 patienter gavs koncentrat till infusionsvätska, lösning och 127 patienter gavs tabletter.

Tablettformuleringen har undersökts hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller endast vid risk för graft versus host disease (GVHD). Maximal duration för exponering av tablettformuleringen var kortare än för den orala suspensionen. Exponering i plasma resulterande från tablettformuleringen var högre än vad som observerades med den orala suspensionen. Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 230 patienter som deltagit i den pivotala kliniska prövningen. Patienterna deltog i en icke jämförande farmakokinetisk och säkerhetsstudie av posakonazol tabletter när det gavs som antifungalprofylax. Patienterna hade nedsatt immunförsvar med underliggande tillstånd så som hematologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD och efter HSCT. Posakonazolbehandling gavs under en genomsnittlig längd av 28 dagar. Tjugo patienter erhöll en dos om 200 mg en gång om dagen och 210 patienter erhöll 300 mg en gång om dagen (efter dosering två gånger om dagen på dag 1 i varje behandlingsgrupp).

Säkerheten för posakonazol tabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning undersöktes även i en kontrollerad behandlingsstudie av invasiv aspergilloz. Den maximala behandlingstiden vid invasiv aspergilloz liknade den för undersökningen med oral suspension vid salvage-terapi och var längre än vid profylaxbehandling med tabletter eller koncentrat till infusionsvätska, lösning.

#### Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2.** Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring\*

<b>Blodet och lymfsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	neutropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
<b>Immunsystemet</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	allergisk reaktion överkänslighetsreaktion
<b>Endokrina systemet</b> Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga: Mindre vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar, psykotiska tillstånd, depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
<b>Ögon</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom
<b>Öron och balansorgan</b> Sällsynta:	hörselnedsättning

<b>Hjärtat</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	långt QT-syndrom <sup>§</sup> , onormalt EKG <sup>§</sup> , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
<b>Blodkärll</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	hypertension hypotension, vaskulit lungemboli, djup ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfat, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
<b>Njurar och urinvägar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbingar smärta i bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

\* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enteropulver och vätska till oral suspension.

<sup>§</sup> Se avsnitt 4.4

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med posakonazol tabletter.

I kliniska studier upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

#### Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

#### Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampsisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

#### Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

#### Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvat resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

#### Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

#### Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

#### Klinisk erfarenhet

##### Sammanfattning av studie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter mot invasiv aspergillos

Säkerheten och effekten av posakonazol för behandling av invasiv aspergillos har utvärderats i en kontrollerad dubbelblind studie (studie 69) hos 575 patienter med påvisad, sannolik eller möjlig invasiv svampinfektion enligt EORTC/MSG-kriterier.

Patienter behandlades med posakonazol (n=288) koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter med en dos på 300 mg en gång dagligen (två gånger om dagen på dag 1). Patienter som jämfördes behandlades med vorikonazol given en intravenös dos på 6 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen dag 1 följt av 4 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen eller peroralt med en dos på 300 mg två gånger om dagen dag 1 följt av 200 mg två gånger om dagen. Genomsnittlig behandlingstid var 67 dagar (posakonazol) och 64 dagar (vorikonazol).

Hos intent-to-treat (ITT) populationen (alla patienter som mottog minst en dos av studieläkemedlet) fick 288 patienter posakonazol och 287 patienter vorikonazol. Full analysis set population (FAS) är en undergrupp av alla patienter inom ITT populationen som genom oberoende adjudikation klassificerades med påvisad eller sannolik aspergillos: 163 patienter för posakonazol och 171 patienter för vorikonazol. Samtliga mortalitetsorsaker och global klinisk respons för dessa populationer presenteras i Tabell 3 och Tabell 4.

**Tabell 3.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: samtliga mortalitetsorsaker vid dag 42 och dag 84 i ITT och FAS populationerna

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalitet hos ITT vid dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalitet hos ITT vid dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalitet hos FAS	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
vid dag 42					
Mortalitet hos FAS vid dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

\* Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk/dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

**Tabell 4.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: global klinisk respons vid vecka 6 och vid vecka 12 i FAS populationen

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	Respons (%)	N	Respons (%)	
Global klinisk respons hos FAS vid vecka 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Global klinisk respons hos FAS vid vecka 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* Framgångsrik global klinisk respons definierades som överlevnad med delvis eller fullständig respons. Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk/dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

#### Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol tabletter

Studie 5615 var en icke-jämförande multicenter studie utförd för att utvärdera farmakokinetiska egenskaper, säkerhet och tolerabilitet av posakonazol tabletter. Studie 5615 utfördes hos en liknande patientpopulation som tidigare studerats i det pivotala studieprogrammet för posakonazol oral suspension. Farmakokinetik och säkerhetsdata från studie 5615 förenades med existerande data (inklusive effektdata) för den orala suspensionen.

Studiepopulationen inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och har utvecklat eller förväntas utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som har genomgått en HSTC och har fått immunosuppressiv behandling för prevention eller behandling av GVHD. Två olika doseringsgrupper utvärderades: 200 mg två gånger om dagen på dag 1, följt av 200 mg en gång om dagen därefter (Del IA) och 300 mg två gånger om dagen på dag 1 följt av 300 mg en gång om dagen därefter (Del 1B och Del 2).

Periodiska PK prover togs dag 1 och vid steady-state under dag 8 för alla Del 1 patienter och en grupp av Del 2 patienterna. Dessutom togs sparsamt med PK prover i flera dagar under steady-state före nästa dos ( $C_{min}$ ) för en större studiepopulation. Baserat på en genomsnittlig  $C_{min}$  koncentration kunde en förutsägbar medelkoncentration ( $C_{av}$ ) beräknas för 186 patienter doserade med 300 mg. PK analyser av  $C_{av}$  visade att 81 % av patienterna behandlade med 300 mg en gång om dagen uppnådde en förutsägbar steady-state  $C_{av}$  mellan 500-2500 ng/ml. En patient (< 1 %) hade ett förutsägbart  $C_{av}$  under 500 ng/ml och 19 % av patienterna hade ett förutsägbart  $C_{av}$  över 2500 ng/ml. I genomsnitt uppnådde patienterna ett  $C_{av}$  vid steady state på 1970 ng/ml.

I tabell 5 visas en jämförelse av exponering ( $C_{av}$ ) efter administrering av posakonazol tablett och posakonazol oral suspension vid terapeutiska doser hos patienter visade som kvartilsanalyser. Exponeringen efter tablettadministrering är generellt högre än, men överlappande med, exponeringen efter administrering av posakonazol oral suspension.



**Tabell 5.** C<sub>av</sub> kvartilsanalyser av pivotala patientstudier med posakonazol tablett och oral suspension

	Posakonazol tablett	Posakonazol oral suspension		
	Profylax vid AML och HSCT Studie 5615	Profylax vid GVHD Studie 316	Profylax vid Neutropeni Studie 1899	Behandling - Invasiv Aspergillos Studie 0041
	300 mg en gång om dagen (Dag 1 300 mg två gånger om dagen)*	200 mg tre gånger om dagen	200 mg tre gånger om dagen	200 mg fyra gånger om dagen (hospitaliserad) sedan 400 mg två gånger om dagen
Kvartil	pC <sub>av</sub> Variationsvidd (ng/ml)	C <sub>av</sub> Variationsvidd (ng/ml)	C <sub>av</sub> Variationsvidd (ng/ml)	C <sub>av</sub> Variationsvidd (ng/ml)
<b>Kvartil 1</b>	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Kvartil 2</b>	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Kvartil 3</b>	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
<b>Kvartil 4</b>	2304 – 9523	1563 – 3650	734 - 2200	877 – 2010
pC <sub>av</sub> : förutsägbar C <sub>av</sub> C <sub>av</sub> = koncentrationen i medeltal mätt vid steady-state *20 patienter fick 200 mg en gång om dagen (Dag 1 200 mg två gånger om dagen)				

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension*Invasiv aspergillos*

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 6 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

**Tabell 6.** Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
<b>Totaleffekt</b>	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Resultat per species</b>		
Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>2</sup> Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

#### *Fusarium spp.*

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

#### *Kromoblastomykos/Mycetom*

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromoblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella spp.*

#### *Coccidioidomykos*

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

#### *Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)*

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med graft versus host disease (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställdes av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itraconazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 7 och 8 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

**Tabell 7.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>	p-värde
<b>Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI</b>			
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

**Tabell 8.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>
<b>Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos</b>		
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p= 0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p= 0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %), andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

#### Pediatrik population

Det finns begränsad pediatrik erfarenhet för posakonazol tabletter.

Tre barn i åldern 14-17 år behandlades med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter 300 mg/dag (två gånger om dagen på dag 1 följt av en gång dagligen därefter) i en studie avseende behandling av invasiv aspergillos.

Säkerhet och effekt av posakonazol (Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension, Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning) har fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Användning av posakonazol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av posakonazol hos vuxna och farmakokinetiska data samt säkerhetsdata från pediatrika studier (se avsnitt 5.2). Inga nya säkerhetssignaler identifierades i samband med användning av posakonazol hos barn i de pediatrika studierna (se avsnitt 4.8).

Säkerhet och effekt hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var ~200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

#### Absorption

Posakonazol tabletter absorberas med ett medianvärde av  $T_{max}$  på 4 till 5 timmar och har dosproportionell farmakokinetik efter enkel och flerdosadministrering upp till 300 mg.

Efter enkeldos administrering av 300 mg posakonazol tabletter i samband med en fettrik måltid till friska var  $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$  och  $C_{max}$  högre jämfört med administrering i fastande tillstånd (51 % och 16 % respektive för  $AUC_{0-72 \text{ timmar}}$  och  $C_{max}$ ). Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell, ökar posakonazol  $C_{av}$  med 20 % när den ges i samband med måltid till skillnad från ett fastande tillstånd.

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter. Skälet till detta tidsberoende är inte helt klarlagt.

#### Distribution

Posakonazol har, efter administrering av en tablett, en genomsnittlig skenbar distributionsvolym om 394 l (42 %), i ett intervall mellan 294-583 l i studierna med friska frivilliga.

Posakonazol är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

#### Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

#### Eliminering

Posakonazol, efter administrering av en tablett, utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 29 timmar (variationsvidd 26 till 31 timmar) och en genomsnittlig märkbar clearance med variationsvidd från 7,5 till 11 l/timme. Efter administrering av  $^{14}C$ -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med moderssubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den

radioaktivt märkta dosen är moderssubstansen). Steady-state plasmakoncentration uppnås dag 6 vid dosering 300 mg (en gång om dagen efter en startdos dag 1 två gånger om dagen).

#### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell som utvärderade farmakokinetiken för posakonazol, kunde posakonazol steady-state koncentrationer beräknas hos patienter som administrerats posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång dagligen följt av två gånger om dagen på dag 1 som behandling av invasiv aspergillos och profylax mot invasiva svampinfektioner.

**Tabell 9.** Population-beräknad median (10:e percentilen, 90:e percentilen) posakonazol steady-state plasmakoncentrationer hos patienter efter administrering med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång om dagen (två gånger om dagen på dag 1)

Behandlingsregim	Population	C <sub>av</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Tabletter- (fastande)	Profylax	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Behandling av invasiv aspergillos	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Profylax	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Behandling av invasiv aspergillos	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Den farmakokinetiska populationsanalysen för posakonazol hos patienter tyder på att ras, kön, nedsatt njurfunktion och sjukdom (profylax eller behandling) inte har någon kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för posakonazol.

#### *Barn (< 18 år)*

Det finns begränsad (n=3) pediatrik erfarenhet med posakonazol tabletter.

Farmakokinetiken för posakonazol oral suspension har utvärderats hos pediatrika patienter.

Efter administrering av 800 mg posakonazol oral suspension per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 patienter i åldern 8 - 17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18 - 64 år (817 ng/ml). Inga farmakokinetiska data finns från barn under 8 års ålder. Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (C<sub>av</sub>) i profylaxstudier jämförbar hos tio ungdomar (13-17 år) med C<sub>av</sub> hos vuxna (≥ 18 år).

#### *Kön*

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

#### *Äldre*

Ingen övergripande skillnad i säkerhet observerades mellan gamla och unga patienter.

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att posakonazol clearance är relaterat till ålder. Posakonazol C<sub>av</sub> är generellt jämförbar mellan yngre och äldre patienter (≥ 65 år), C<sub>av</sub> ökar dock med 11 % hos de allra äldsta (≥ 80 år). Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på biverkningar hos de allra äldsta (≥ 80 år).

Farmakokinetiken för posakonazol tabletter är jämförbar hos unga och äldre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiska skillnader baserat på ålder anses inte vara kliniskt relevant, därför krävs ingen dosjustering.

### *Etnicitet*

Det finns otillräckliga data när det gäller skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol tabletter. Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och  $C_{\max}$  för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

### *Vikt*

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att clearance för posakonazol är kopplad till vikt. Hos patienter > 120 kg, minskar  $C_{\text{av}}$  med 25 % och hos patienter < 50 kg, ökar  $C_{\text{av}}$  med 19 %.

Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning när det gäller genombrottsinfektioner orsakade av svamp för patienter som väger mer än 120 kg.

### *Nedsatt njurfunktion*

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ( $n=18$   $Cl_{\text{cr}} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [ $> 96$  % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [ $< 40$  % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ( $t_{1/2}$ ) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i  $\geq 3$  månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid maximal plasma koncentration 8,5-faldigt högre än de koncentrationer som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,1-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,1-faldigt respektive 8,5-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

I en icke-klinisk studie med intravenös administrering av posakonazol hos mycket unga hundar (doserade från 2-8 veckors ålder) observerades en ökad omfattning av utvidgad hjärnventrikel hos behandlade djur jämfört med samtida kontroldjur. Ingen skillnad i förekomsten av utvidgad hjärnventrikel mellan kontroll och behandlade djur observerades efter den efterföljande 5 månaders behandlingsfria perioden. Det fanns inga neurologiska, beteende-eller utvecklingsstörningar i hundar med detta fynd, och liknande fynd i hjärna sågs inte med posakonazol oralt administrerat till unga hundar (4 dagar till 9 månaders ålder) eller intravenös administration av posakonazol till unga hundar (10 till 23 veckor gamla). Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hypromellosacetatsuccinat  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Kiseldioxid för dental användning  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### Tablettdragering

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Titaniumdioxid (E171)  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Noxafil 100 mg enterotabletter är packade i en PVC/polyklortrifluoretylenlaminerad blister med push-thru aluminium förslutning.

Noxafil enterotabletter är packade i blister i kartonger om 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för senast förnyat godkännande: 25 oktober 2010

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/YYYY}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.

Varje ml innehåller 18 mg posakonazol.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 462 mg (20 mmol) natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 6 680 mg cyklodextrin (som betadex-sulfobutyleter-natrium (SBECD)).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till gul vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna och barn från 2 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel.- Fusariosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller hos patienter med intolerans mot amfotericin B.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller hos patienter med intolerans mot itraconazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande vuxna och barn från 2 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som har hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease (GVHD) och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till produktresumén för Noxafil oral suspension.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller ge understödjande behandling av högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

### Dosering

Noxafil är också tillgänglig för oral administrering (Noxafil 100 mg enterotabletter, 40 mg/ml oral suspension och 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension). En övergång till oral administrering rekommenderas så snart patientens tillstånd tillåter (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

**Tabell 1.** Rekommenderad dos beroende på indikation

<b>Indikation</b>	<b>Dos och behandlingstid</b> (Se avsnitt 5.2)
Behandling av invasiv aspergillos (endast för vuxna)	En startdos på 300 mg Noxafil (300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tre 100 mg tabletter) två gånger om dagen den första dagen, därefter 300 mg (300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje tabletdos kan tas utan hänsyn till födointag. Rekommenderad behandlingstid är 6-12 veckor. Byte mellan intravenös och oral administrering är lämpligt när det är kliniskt indicerat.
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	<b>Vuxna:</b> En startdos på 300 mg Noxafil två gånger den första dagen, därefter 300 mg en gång dagligen. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
	<b>Barn från 2 år till &lt; 18 år:</b> En startdos på 6 mg/kg kroppsvikt (till maximalt 300 mg) två gånger den första dagen, därefter 6 mg/kg kroppsvikt (till maximalt 300 mg) en gång dagligen. Behandlingstidens längd grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	<b>Vuxna:</b> En startdos på 300 mg Noxafil två gånger den första dagen, därefter 300 mg en gång dagligen. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm <sup>3</sup> .
	<b>Barn från 2 år till &lt; 18 år:</b> En startdos på 6 mg/kg kroppsvikt (till maximalt 300 mg) två gånger den första dagen, därefter 6 mg/kg kroppsvikt (till maximalt 300 mg) en gång dagligen. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm <sup>3</sup> .

Noxafil ska administreras genom en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering. Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter (se avsnitt 4.8 och 6.6).

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min), förväntas en ackumulering av den intravenösa vehikeln Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD) ske. Orala beredningar av Noxafil ska användas hos dessa patienter, om inte en bedömning av nytta/risk för patienten motiverar användandet av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning. Plasmanivåer av kreatinin ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för posakonazol för barn under 2 år har inte fastställts.

Inga kliniska data finns tillgängliga.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte användas hos barn under 2 år på grund av prekliniska säkerhetsproblem (se avsnitt 5.3).

### Administreringssätt

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver spädning (se avsnitt 6.6) innan administrering. Noxafil ska administreras genom en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös (IV) infusion över cirka 90 minuter (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.

Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter för att minska sannolikheten för en reaktion på infusionsstället (se avsnitt 4.8).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling under insättnings- och dositeringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

### Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Monitorering av patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Beroende på varierande exponering ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion följas noggrant med avseenden på utveckling av svampinfektioner (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Monitorering av leverfunktion

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laborietutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

### QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandling.

Hos patienter är genomsnittlig maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) ökad 4 gånger efter posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning jämfört med administrering av oral suspension. En ökad effekt på QTc-intervallet kan inte uteslutas. Särskild försiktighet bör iaktas i sådana fall där posakonazol administreras perifert, eftersom den rekommenderade infusionstiden på 30 minuter ytterligare kan öka  $C_{max}$ .

### Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

### Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

### Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

### Venetoklaxtoxicitet

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

### Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

### Plasmaexponering

Plasmakoncentrationerna som erhålls efter administrering av intravenöst posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är generellt högre än vad som erhålls med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol kan öka med tiden efter administrering av posakonazol hos vissa patienter (se avsnitt 5.2).

### Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser har identifierats som en potentiell risk med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning men observerades inte i kliniska studier. Tromboflebit observerades i kliniska studier. Försiktighet är motiverat med avseende på tecken eller symtom på tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.3).

### Natrium

Detta läkemedel innehåller 462 mg (20 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 23 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Den högsta dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 46 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning anses ha högt innehåll av natrium. Detta ska särskilt beaktas hos de som står på en saltfattig kost.

### Cyklodextrin

Detta läkemedel innehåller 6 680 mg cyklodextrin per injektionsflaska.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande information härrör från data på posakonazol oral suspension eller tidig tablettberedning. Alla läkemedelsinteraktioner med posakonazol oral suspension, förutom de som påverkar absorptionen av posakonazol (via pH i magsäcken och motilitet), anses även vara relevanta för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade  $C_{\max}$  (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade  $C_{\max}$  och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

### *Fosamprenavir*

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskade plasmakoncentrationer av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade  $C_{\max}$  och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen dag 1, 200 mg två gånger dagligen dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade  $C_{\max}$  och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

### Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov.

### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)*

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

### *Ergotalkaloider*

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### *HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)*

Posakonazol kan avsevärt öka plasmanivåerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

### *Vincaalkaloider*

De flesta vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket

kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

#### *Rifabutin*

Efter oral administration ökade posakonazol  $C_{max}$  och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

#### *Sirolimus*

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

#### *Ciklosporin*

För hjärtrtransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inkluderande nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

#### *Takrolimus*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

#### *Hiv-proteashämmare*

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av

biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

#### *Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4*

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar)  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3–4 timmar till 8–10 timmar vid samtidig administrering.

På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

#### *Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

#### *Digoxin*

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

#### *Sulfonylurea*

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

#### *All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

#### *Venetoklax*

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade  $C_{max}$  för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Se produktresumén för venetoklax.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.



Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger riskerna för fostret.

#### Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

#### Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor vid doser upp till 180 mg/kg (2,8 gånger den exponering som uppnås vid en 300 mg intravenös dos hos människa ) eller honrättor vid en dos upp till 45 mg/kg (3,4 gånger exponeringen efter en 300 mg intravenös dos hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata härrör främst från studier med oral suspension.

Säkerheten för posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter godkännandet för försäljning. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

#### Posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning

Säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning har utvärderats hos 72 friska frivilliga och 268 patienter som deltagit i en klinisk studie avseende antimykotisk profylax. Säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol tabletter har utvärderats hos 288 patienter som deltagit i en klinisk prövning för behandling mot aspergillos av vilka 161 patienter gavs koncentrat till infusionsvätska, lösning och 127 patienter gavs tabletter.

Posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning undersöktes hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller med risk för GVHD. Maximal duration av exponering för koncentratet till infusionsvätska, lösning var kortare än för oral suspension. Plasmaexponering till följd av infusionsvätska, lösning var högre än vad som observerats med den orala suspensionen.

I initiala studier av friska frivilliga var administrering av en engångsdos av posakonazol infunderad under 30 minuter via en perifer venkateter, associerad med 12 % incidens av reaktioner vid infusionsstället (4 % incidens av tromboflebit). Multipla doser av posakonazol administrerade via en perifer venkateter var förknippade med tromboflebit (60 % incidens). I senare studier administrerades posakonazol därför via central venkateter. Om en central venkateter inte var lättillgänglig, kunde patienterna få en enda infusion under 30 minuter via en perifer venkateter. Perifera infusionstider längre än 30 minuter medförde en högre incidens av reaktioner på infusionsstället och tromboflebit.

Säkerheten med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning har utvärderats hos 268 patienter i kliniska studier. Patienterna inkluderades i en icke-jämförande farmakokinetisk och säkerhetsstudie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning administrerad som antimykotisk profylax (Studie 5520). Elva patienter fick en singeldos med 200 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, 21 patienter fick en daglig dos med 200 mg under en mediantid av 14 dagar, och 237 patienter fick en daglig dos med 300 mg under en mediantid av 9 dagar. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för administrering > 28 dagar. Säkerhetsdata för äldre är begränsade.

Den vanligaste rapporterade biverkningen (> 25 %) som uppträdde under fasen med intravenös behandling med posakonazol 300 mg en gång dagligen var diarré (32 %).

Den vanligaste biverkningen (> 1 %) som ledde till att behandlingen med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg en gång dagligen avbröts var AML (1 %).

Säkerheten för posakonazol tabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning undersöktes även i en kontrollerad behandlingsstudie av invasiv aspergilloz. Den maximala behandlingstiden vid invasiv aspergilloz liknade den för undersökningen med oral suspension vid salvage-terapi och var längre än vid profylaxbehandling med tabletter eller koncentrat till infusionsvätska, lösning.

*Säkerhet för posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning*

Säkerheten för posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning som profylaktisk behandling har utvärderats hos 115 barn från 2 år till < 18 år. Immunkomprometterade barn med känd eller förväntad neutropeni exponerades för posakonazol med 3,5 mg/kg kroppsvikt, 4,5 mg/kg kroppsvikt eller 6 mg/kg kroppsvikt.

Rapporterade biverkningar överensstämde i allmänhet med de som förväntades hos en pediatrik onkologipopulation som fick behandling av malignitet, eller med säkerhetsprofilen för posakonazol hos vuxna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (> 2 %) under behandlingen var förhöjt ALAT (2,6 %), förhöjt ASAT (3,5 %) och hudutslag (2,6 %).

Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2.** Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring\*

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga:	neutropeni
Mindre vanliga:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
Sällsynta:	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga:	allergisk reaktion
Sällsynta:	överkänslighetsreaktion

<b>Endokrina systemet</b> Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskad nivå av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga: Mindre vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar psykotiska tillstånd, depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
<b>Ögon</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom
<b>Öron och balansorgan</b> Sällsynta:	hörselnedsättning
<b>Hjärtat</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	långt QT-syndrom <sup>s</sup> , onormalt EKG <sup>s</sup> , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	hypertension hypotension, tromboflebit, vaskulit lungemboli, djup ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna

<b>Njurar och urinvägar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	menstruationsrubbnings smärta i bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, smärta vid infusionsstället, flebit på infusionsstället, trombos vid infusionsstället, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

\* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enteropulver och vätska till oral suspension.

§ Se avsnitt 4.4

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Lever och gallvägar*

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen har allvarig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

I kliniska studier upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av provaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02A C04.

#### Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

## Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampsisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

## Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

## Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

## Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

## Kombination med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

## Klinisk erfarenhet

### Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Studie 5520 var en icke-jämförande multicenter studie som utfördes för att utvärdera de farmakokinetiska egenskaperna, säkerheten och toleransen av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Studie 5520 inkluderade totalt 279 försökspersoner, varav 268 som fick minst en dos av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning. Grupp 0 var utformad för att utvärdera toleransen av en

engångsdos av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning när det administrerades via en central linje. Försökspersonerna i Grupp 1 och 2 inkluderade personer med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och hade utvecklat eller förväntades utveckla signifikant neutropeni. Två olika doseringsgrupper utvärderades i Grupp 1 och 2: 200 mg två gånger dag 1, därefter 200 mg dagligen (Grupp 1) och 300 mg två gånger dag 1, därefter 300 mg dagligen (Grupp 2).

Försökspersonerna i Grupp 3 inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen hade fått kemoterapi och hade utvecklat eller förväntades utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som genomgått HSCT och som fick immunosuppressiv behandling för förebyggande eller behandling av GVHD. Dessa typer av patienter hade tidigare studerats i en pivotal kontrollerad studie på posakonazol oral suspension. Baserat på farmakokinetiken och säkerhetsresultaten från Grupp 1 och 2, fick alla försökspersonerna i Grupp 3 300 mg två gånger dag 1, därefter 300 mg dagligen.

Den totala studiepopulationen hade en medelålder på 51 år (variationsvidd = 18-82 år), 95 % var vita, den övervägande etniciteten var inte spansk eller latinamerikansk (92 %), och 55 % var män. Studien behandlade 155 (65 %) försökspersoner med AML eller MDS, och 82 (35 %) försökspersoner med HSCT som den primära sjukdomen vid studiestart.

Seriella farmakokinetiska prover samlades in på Dag 1 och vid steady-state på Dag 14 för alla försökspersoner i Grupp 1 och 2, och på Dag 10 för en delgrupp av försökspersoner från Grupp 3. Den här seriella farmakokinetiska analysen visade att 94 % av försökspersonerna behandlade med 300 mg en gång dagligen uppnådde steady-state  $C_{av}$  mellan 500-2 500 ng/ml [ $C_{av}$  var den genomsnittliga koncentrationen av posakonazol vid steady-state, beräknad som AUC/doseringsintervall (24 timmar)]. Denna exponering valdes baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden med posakonazol oral suspension. Försökspersoner som fick 300 mg en gång dagligen erhöll i genomsnitt ett  $C_{av}$  vid steady-state på 1 500 ng/ml.

#### Sammanfattning av studie med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter mot invasiv aspergillos

Säkerheten och effekten av posakonazol för behandling av invasiv aspergillos har utvärderats i en kontrollerad dubbel-blind prövning (studie 69) hos 575 patienter med påvisad, sannolik eller möjlig invasiv svampinfektion enligt EORTC/MSG-kriterier.

Patienter behandlades med posakonazol (n=288) koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter med en dos på 300 mg en gång dagligen (två gånger om dagen på dag 1). Patienter som jämfördes behandlades med vorikonazol given en intravenös dos på 6 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen dag 1 följt av 4 mg/kg kroppsvikt två gånger om dagen eller peroralt med en dos på 300 mg två gånger om dagen dag 1 följt av 200 mg två gånger om dagen. Genomsnittlig behandlingstid var 67 dagar (posakonazol) och 64 dagar (vorikonazol).

Hos intent-to-treat (ITT) populationen (alla patienter som mottog minst en dos av studieläkemedlet), fick 288 patienter posakonazol och 287 patienter vorikonazol. Full analysis set population (FAS) är en undergrupp av alla patienter inom ITT populationen som genom oberoende adjudikation klassificerades med påvisad eller sannolik aspergillos: 163 patienter för posakonazol och 171 patienter för vorikonazol. Samtliga mortalitetsorsaker och global klinisk respons för dessa populationer presenteras i Tabell 3 och Tabell 4.

**Tabell 3.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: samtliga mortalitetsorsaker vid dag 42 och dag 84 hos ITT och FAS populationerna

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalitet hos ITT vid dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalitet hos ITT vid dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalitet hos FAS vid dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalitet hos FAS vid dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

\* Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk /dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

**Tabell 4.** Posakonazol-behandling invasiv aspergillos studie 1: global klinisk respons vid vecka 6 och vecka 12 hos FAS populationen

Population	Posakonazol		Vorikonazol		Differens* (95 % KI)
	N	Respons (%)	N	Respons (%)	
Global klinisk respons hos FAS populationen vid vecka 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Global klinisk respons hos FAS populationen vid vecka 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* Framgångsrik global klinisk respons definierades som överlevnad med delvis eller fullständig respons Justerad behandlingsskillnad baserad på Miettinen och Nurminens metod, stratifierat efter randomiseringsfaktor (dödlighetsrisk /dåligt utfall), enligt Cochran-Mantel-Haenszels metod (weighting scheme).

Sammanfattning av överbyggande studie med enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning

Farmakokinetiken och säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension har utvärderats hos 115 barn från 2 år till < 18 år i en icke-randomiserad, multicenter, öppen, sekventiell dos-eskaleringsstudie (Studie 097). Immunkomprometterade barn med känd eller förväntad neutropeni exponerades för posakonazol med 3,5 mg/kg kroppsvikt, 4,5 mg/kg kroppsvikt eller 6,0 mg/kg kroppsvikt dagligen (två gånger dag 1). Alla 115 försökspersoner fick initialt posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning i minst 7 dagar och 63 personer övergick till enteropulver och vätska till oral suspension. Den genomsnittliga totala behandlingstiden (posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension) för alla behandlade patienter var 20,6 dagar (se avsnitt 5.2).

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension:

*Invasiv aspergillos*

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende behandling av invasiv aspergillos i en icke-jämförande studie hos patienter med sjukdom behandlingsresistent mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 5 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

**Tabell 5.** Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp

	Posakonazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)

<b>Resultat per species</b>				
Alla mykologiskt bekräftade				
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</sup>	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

#### *Fusarium* spp.

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itrakonazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

#### *Kromblastomykos/Mycetom*

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

#### *Coccidioidomykos*

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

#### *Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)*

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med "graft versus host disease" (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp. En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itrakonazol oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöll cytostatikabehandling för akut myeloid leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom faststälts av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrakonazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 6 och 7 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

<sup>3</sup> Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species



**Tabell 6.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>	p-värde
<b>Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI</b>			
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

**Tabell 7.** Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner

Studie	Posakonazol oral suspension	Kontroll <sup>a</sup>
<b>Andel (%) av patienter med påvisad/sannolik aspergillos</b>		
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fast behandlingsperiod<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p= 0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p = 0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %); Andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

#### Pediatrik population

Det finns begränsad pediatrik erfarenhet med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Tre barn i åldern 14-17 år behandlades med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter 300 mg/dag (två gånger dagligen på dag 1 följt av en gång dagligen därefter) i en studie avseende behandling av invasiv aspergillos.

Säkerhet och effekt av posakonazol (Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension, Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning) har fastställts hos barn från 2 år till < 18 år. Användning av posakonazol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av posakonazol hos vuxna och farmakokinetiska data samt säkerhetsdata från pediatrika studier (se avsnitt 5.2). Inga nya säkerhetssignaler identifierades i samband med användning av posakonazol hos barn i de pediatrika studierna (se avsnitt 4.8).

Säkerhet och effekt för Noxafil har inte fastställts hos barn under 2 års ålder.

Inga data finns tillgängliga.

#### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKG:n tagna över en 12-timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för försökspersoner med *Aspergillus* infektioner var ~200. Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

#### Distribution

Efter administrering av 300 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning under 90 minuter, var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen vid slutet av infusionen 3 280 ng/ml (74% CV). Posakonazols farmakokinetik är dosproportionell efter singel-och upprepad dosering i det terapeutiska dosintervallet (200-300 mg). Posakonazol har en distributionsvolym på 261 l, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Posakonazol är höggradigt proteinbundet (> 98 %), huvudsakligen till serumalbumin.

#### Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen av posakonazol oral suspension.

#### Eliminering

Efter administrering av 300 mg posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning utsöndras posakonazol långsamt med en genomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 27 timmar och ett genomsnittligt clearance på 7,3 l/timme. Efter administrering av  $^{14}\text{C}$ -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state för plasmakoncentration uppnås efter dag 6 med doseringen 300 mg (dagligen efter dosering 2 gånger dag 1).

Plasmakoncentrationerna av posakonazol efter administrering av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning singeldos ökade mer än på dosproportionellt sätt över intervallet 50–200 mg. Som jämförelse observerades dosberoende ökning inom intervallet på 200–300 mg.

#### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell som utvärderade farmakokinetiken för posakonazol, kunde posakonazol steady-state koncentrationer beräknas hos patienter som administrerats

posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång dagligen följt av två gånger om dagen på dag 1 som behandling av invasiv aspergillos och profylax mot invasiva svampinfektioner.

**Tabell 8** Population-beräknad median (10:e percentilen, 90:e percentilen) posakonazol steady-state plasmakoncentrationer hos patienter efter administrering med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning eller tabletter 300 mg en gång dagligen (två gånger dagligen på dag 1)

Behandlingsregim	Population	C <sub>av</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Tabletter- (fastande)	Profylax	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Behandling av invasiv aspergillos	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Profylax	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Behandling av invasiv aspergillos	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Den farmakokinetiska populationsanalysen för posakonazol hos patienter tyder på att ras, kön, nedsatt njurfunktion och sjukdom (profylax eller behandling) inte har någon kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för posakonazol.

#### Barn (< 18 år)

Det finns begränsad (n=3) pediatrik erfarenhet med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning i studien av behandling av invasiv aspergillos (se avsnitt 4.2 och 5.3)

Medelvärden för de farmakokinetiska parametrarna efter administrering av flera doser av posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension hos neutropena barn från 2 år till < 18 år visas i tabell 9. Patienterna indelades i två åldersgrupper och fick posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension, i doser med 6 mg/kg kroppsvikt (maximalt 300 mg) en gång dagligen (två gånger dagligen på dag 1) (se avsnitt 5.1).

**Tabell 9.** Sammanfattning av steady-state och geometriska medelvärden för farmakokinetiska parametrar (% geometrisk CV) efter flera doser med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension 6 mg/kg kroppsvikt hos barn med neutropeni eller förväntad neutropeni

Åldersgrupp	Läkemedels- form	N	AUC <sub>0-24 timmar</sub> (ng·timme/ml)	C <sub>av</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> <sup>†</sup> (timmar)	CL/F <sup>‡</sup> (l/timme)
2 till <7 år	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 till 17 år	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33- 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00- 4,00)	8,39 (190,3)

IV = posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning; PFS = enteropulver och vätska till oral suspension; AUC<sub>0-24 timmar</sub> = Areal under kurvan för plasmakoncentrationen från tid noll till 24 timmar; C<sub>max</sub> = maximal observerad koncentration; C<sub>min</sub> = lägsta observerade plasmakoncentration; T<sub>max</sub> = tid för maximal observerad

Åldersgrupp	Läkemedelsform	N	AUC <sub>0-24 timmar</sub> (ng·timme/ml)	C <sub>av</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> † (timmar)	CL/F‡ (l/timme)
koncentration; CL/F = skenbar total clearance								
* C <sub>av</sub> = tidsgenomsnittliga koncentrationer (dvs. AUC <sub>0-24 timmar</sub> /24 timmar)								
† Median (minimum-maximum)								
‡ Clearance (CL för IV och CL/F för PFS)								

Baserat på en farmakokinetisk populationsmodell som utvärderar farmakokinetiken för posakonazol och förutsäger exponering hos barn, uppnås exponeringsmålet för steady-state för posakonazolmedelskoncentration (C<sub>av</sub>) på cirka 1 200 ng/ml och C<sub>av</sub> ≥ 500 ng/ml hos cirka 90 % av patienterna med den rekommenderade dosen posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension. Simuleringar, med användning av populationsfarmakokinetiska modellen, förutsäger en C<sub>av</sub> ≥ 500 ng/ml hos 90 % av barnen som väger minst 40 kg efter administrering av den vuxna dosen posakonazol enterotabletter (300 mg två gånger dagligen på dag 1 och 300 mg en gång dagligen från och med dag 2).

Den populationsfarmakokinetiska analysen av posakonazol hos barn tyder på att ålder, kön, nedsatt njurfunktion och etnicitet inte har någon kliniskt betydelsefull effekt på posakonazols farmakokinetik.

#### *Kön*

Farmakokinetiken för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning är jämförbar hos män och kvinnor.

#### *Äldre*

Inga generella skillnader i säkerhet observerades mellan geriatriska patienter och yngre patienter.

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att posakonazol clearance är relaterat till ålder. Posakonazol C<sub>av</sub> är generellt jämförbar mellan yngre och äldre patienter (≥ 65 år), C<sub>av</sub> ökar dock med 11 % hos de allra äldsta (≥ 80 år). Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på biverkningar hos de allra äldsta (≥ 80 år).

Farmakokinetiken för posakonazol tabletter är jämförbar hos unga och äldre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiska skillnader baserat på ålder anses inte vara kliniskt relevant, därför krävs ingen dosjustering.

#### *Etnicitet*

Det finns otillräckliga data för skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C<sub>max</sub> för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

#### *Vikt*

Den farmakokinetiska populationsmodellen för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och tabletter tyder på att clearance för posakonazol är kopplad till vikt. Hos patienter > 120 kg, minskar C<sub>av</sub> med 25 % och hos patienter < 50 kg, ökar C<sub>av</sub> med 19 %. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (n=18 Cl<sub>cr</sub> ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Det krävs därför ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion (n=6, Cl<sub>cr</sub> < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [> 96 % CV

(variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [ $< 40\%$  CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys. Beroende på varierande exponering ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion övervakas noggrant med avseende på utveckling av svampinfektioner (se avsnitt 4.2).

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, men någon särskild studie har inte utförts med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en singeldos av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller grav (Child-Pugh klass C) levernedsättning (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ( $t_{1/2}$ ) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till grav levernedsättning, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning, men någon särskild studie har inte utförts med posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i  $\geq 3$  månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid systemiska koncentrationer 8,9-faldigt högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa vid administrering av en 300 mg intravenös infusion. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekomensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,2-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,2-faldigt respektive 8,9-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

En icke-dos relaterad förekomst av trombos/emboli i lungan sågs hos apa i studien med 1-månads upprepad dosering. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid

terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

I en icke-klinisk studie med intravenös administrering av posakonazol hos mycket unga hundar (doserade från 2-8 veckors ålder) observerades en ökad omfattning av utvidgad hjärnventrikel hos behandlade djur jämfört med samtida kontroldjur. Ingen skillnad i förekomsten av utvidgad hjärnventrikel mellan kontroll och behandlade djur observerades efter den efterföljande 5 månaders behandlingsfria perioden. Det fanns inga neurologiska, beteende-eller utvecklingsstörningar i hundar med detta fynd, och liknande fynd i hjärna sågs inte med posakonazol oralt administrerat till unga hundar (4 dagar till 9 månaders ålder) eller intravenös administration av posakonazol till unga hundar (10 till 23 veckor gamla). Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Betadex sulfobutyleter natrium (SBECD)  
Dinatriumedetat  
Saltsyra [för pH justering]  
Natriumhydroxid[för pH justering]  
Vatten till injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Noxafil får inte spädas i:

Ringers laktatlösning
Ringers laktatlösning med 5 % glukos
4,2 % natriumvätekarbonat infusionsvätska

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Ur en mikrobiologisk synpunkt bör den färdigblandade produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan lösningen förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C i upp till 24 timmar. Detta läkemedel är för engångsbruk.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

För förvaring efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av typ I glas försluten med en grå butylpropp och en aluminiumförsigling innehållande 16,7 ml lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för administrering av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Låt den kylda injektionsflaskan med Noxafil anta rumstemperatur.
- Överför aseptiskt 16,7 ml posakonazol till en infusionspåse (eller flaska) innehållande en kompatibel infusionsvätska (se nedan för en lista över infusionsvätskor) med en volym som sträcker sig från 150 ml till 283 ml beroende på vilken slutlig koncentrationen som ska uppnås (inte lägre än 1 mg/ml och inte högre än 2 mg/ml).
- Administrera via en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter. Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.
- Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter med en volym för att uppnå en koncentration av cirka 2 mg/ml. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter.  
**Observera: I kliniska studier resulterade upprepade perifera infusioner genom samma ven i reaktioner vid infusionsstället (se avsnitt 4.8).**
- Noxafil är till för engångsbruk.

Följande läkemedel kan ges via infusion samtidigt och genom samma intravenösa kanal (eller kanyl) som Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Kaliumklorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Vankomycinhydroklorid

Inga produkter som inte är listade i tabellen ovan bör ges samtidigt som Noxafil genom samma intravenösa kanal (eller kanyl).

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning bör inspekteras visuellt efter partiklar före administrering. Lösningen med Noxafil varierar från färglös till svagt gul. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel får inte blandas med någon infusionsvätska (läkemedel) förutom de som listas här nedan:

5 % glukos i vatten

0,9 % natriumklorid

0,45 % natriumklorid

5 % glukos och 0,45 % natriumklorid

5 % glukos och 0,9 % natriumklorid

5 % glukos och 20 mEq KCl

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/004 1 injektionsflaska

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2005  
Datum för den senaste förnyelsen: 25 oktober 2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/YYYY}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 300 mg posakonazol. Efter rekonstituering har den orala enterosuspensionen en koncentration på cirka 30 mg/ml.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,28 mg/ml metylparahydroxibensoat (E218) och 0,04 mg/ml propylparahydroxibensoat.

Detta läkemedel innehåller 47 mg sorbitol (E420) per milliliter.

Detta läkemedel innehåller 7 mg propylenglykol (E1520) per milliliter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Enteropulver och vätska till oral suspension.

Vitt till gult pulver.

Lösningen är en grumlig, färglös vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos barn från 2 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot amfotericin B.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller med intolerans mot itraconazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande barn från 2 års ålder:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid primär behandling av invasiv aspergillosis hänvisas till produktresumén för Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enterotabletter.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till produktresumén för Noxafil oral suspension.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension är inte utbytbar mot Noxafil oral suspension

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension är endast indicerat för barn (< 18 år). En annan läkemedelsform (Noxafil oral suspension) är tillgänglig för vuxna  $\geq$  18 år.

Enteropulver och vätska till oral suspension inte utbytbar mot den orala suspensionen på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande dosering. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller vid behandlande avdelning för de högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

#### Dosering

Noxafil är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension, 100 mg enterotabletter och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Dosering till barn från 2 år till < 18 år visas i tabell 1.

Den maximala dosvolymen som kan administreras med en 10 ml doseringsspruta är 8 ml vid användande av en dospåse Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension, motsvarande en maximal dos på 240 mg (dvs. den rekommenderade dosen för patienter som väger 40 kg). För barn som väger > 40 kg rekommenderas att använda posakonazoltabletter om patienten kan svälja hela tabletter. Se produktresumén för tableterna för ytterligare doseringsinformation.

**Tabell 1.** Rekommenderad dos för barn (från 2 år till < 18 år) med en kroppsvikt på 10 till 40 kg

Kroppsvikt (kg)	Dos (volym)
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)

På dag 1: den rekommenderade dosen administreras två gånger.

Efter dag 1: den rekommenderade dosen administreras en gång dagligen.

#### *Behandlingsduration*

För patienter med refraktära invasiva svampinfektioner (IFI) eller patienter med IFI som är inte tål första linjens behandling, bör behandlingstiden grundas på svårighetsgraden av den underliggande sjukdomen, återhämtning från immunsuppression och kliniskt svar.

För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Noxafil påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per  $\text{mm}^3$ . Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunsuppression.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar

jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för posakonazol har inte fastställts för barn under 2 år.  
Inga kliniska data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

För oral användning.

Dosen ska användas inom 30 minuter efter blandning.

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension ska administreras med de medföljande sprutorna med skårade spetsar.

För information om beredning och administrering av enteropulver och vätska till oral suspension se avsnitt 6.6 och bruksanvisningen.

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling under insättnings- och dositeringsfasen av venetoklax hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

#### Levertoxicitet

Leverreaktioner (t ex milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorietvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin). Utsättande av

posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

#### QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

#### Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

#### Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

#### Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

#### Venetoklaxtoxicitet

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare, inklusive posakonazol, med CYP3A4 substratet venetoklax kan öka toxiciteten för venetoklax, inklusive risken för tumörlyssyndrom (TLS) och neutropeni (se avsnitt 4.3 och 4.5). För detaljerad information hänvisas till produktresumén för venetoklax.

#### Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

#### Plasmaexponering

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt 5.2).

#### Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

#### Metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat.

Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

#### Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 47 mg sorbitol (E420) per milliliter.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

#### Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 7 mg propylenglykol (E1520) per milliliter.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t ex verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t ex rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *Fosamprenavir*

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

#### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade  $C_{max}$  och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidigt med antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

### Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)*

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

#### *Ergotalkaloider*

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex simvastatin, lovastatin och atorvastatin)*

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reduktashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

#### *Vincaalkaloider*

De flesta vincaalkaloider (t ex vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

#### *Rifabutin*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t ex uveit) monitoreras noggrant.

#### *Sirolimus*

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid

insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

#### *Ciklosporin*

För hjärtransplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t ex till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

#### *Takrolimus*

Posakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t ex till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

#### *Hiv-proteashämmare*

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade  $C_{max}$  och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

#### *Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4*

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar)  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3-4 timmar till 8-10 timmar vid samtidig administrering. På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t ex midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

*Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t ex diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

*Digoxin*

Administrering av andra azoler har förknippats med öknings av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

*Sulfonylurea*

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

*All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

*Venetoklax*

Samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg och 100 mg under 7 dagar till 12 patienter, ökade  $C_{max}$  för venetoklax 1,6-faldigt respektive 1,9-faldigt och AUC ökade 1,9-faldigt respektive 2,4-faldigt, jämfört med venetoklax 400 mg administrerat ensamt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Se produktresumén för venetoklax.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjolk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (3,4 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,6 gånger 300 mg tabletter baserad på jämviktskoncentrationen hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Försiktighet bör iaktas, eftersom vissa biverkningar (t ex yrsel, somnolens, etc) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.



## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata har i huvudsak erhållits från studier med den orala suspensionen.

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos > 2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

### *Säkerhet för posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning*

Säkerheten för posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning som profylaktisk behandling har utvärderats hos 115 barn från 2 år till < 18 år.

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandlingen var förhöjt ALAT (2,6 %), förhöjt ASAT (3,5 %) och hudutslag (2,6 %).

### Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2.** Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring\*

<b>Blodet och lymfsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	neutropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
<b>Immunsystemet</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	allergisk reaktion överkänslighetsreaktion
<b>Endokrina systemet</b> Sällsynta:	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronism
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga: Mindre vanliga:	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar psykotiska tillstånd, depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
<b>Ögon</b> Mindre vanliga: Sällsynta:	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom

<b>Öron och balansorgan</b>	
Sällsynta:	hörselnedsättning
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	långt QT-syndrom <sup>§</sup> , onormalt EKG <sup>§</sup> , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
Sällsynta:	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
<b>Blodkärll</b>	
Vanliga:	hypertension
Mindre vanliga:	hypotension, vaskulit
Sällsynta:	lungemboli, djup ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga:	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné
Sällsynta:	pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag
Mindre vanliga:	pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem
Sällsynta:	gastrointestinal blödning, ileus
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT)
Mindre vanliga:	hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion
Sällsynta:	leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	utslag, klåda
Mindre vanliga:	munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier
Sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga:	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga:	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet
Sällsynta:	acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga:	
Sällsynta:	menstruationsrubbingar smärta i bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Vanliga:	pyrexia (feber), asteni, trötthet
Mindre vanliga:	ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation
Sällsynta:	tungödem, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga:	ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen

\* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt enteropulver och vätska till oral suspension.

§ Se avsnitt 4.4

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension.

I kliniska studier upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

#### Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 $\alpha$ -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

#### Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Följande *in vitro* data är tillgänglig, men dess kliniska effekt är inte känd. I en övervakningsstudie med > 3 000 kliniska mögelsvampisolat från 2010-2018, visade 90 % av icke-*Aspergillus* svampar följande *in vitro* minsta hämmande koncentration (MIC): *Mucorales* spp (n=81) på 2 mg/ml; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) på 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) på 0,5 mg/l, och *Purpureocillium lilacinum* (n=21) på 1 mg/l.

#### Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

#### Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

- *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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

#### Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

#### Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

#### Klinisk erfarenhet

##### Sammanfattning av överbryggande studie med enteropulver och vätska till oral suspension och koncentrat till infusionsvätska, lösning

Farmakokinetiken och säkerheten för posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension har utvärderats hos 115 barn från 2 år till  $<$  18 år i en icke-randomiserad, multicenter, öppen, sekventiell dos-eskaleringsstudie (Studie 097). Immunkomprometterade barn med känd eller förväntad neutropeni exponerades för posakonazol med 3,5 mg/kg kroppsvikt, 4,5 mg/kg kroppsvikt eller 6,0 mg/kg kroppsvikt dagligen (två gånger dag 1). Alla 115 försökspersoner fick initialt posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning i minst 7 dagar och 63 personer övergick till enteropulver och vätska till oral suspension. Den genomsnittliga totala behandlingstiden (posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension) för alla behandlade patienter var 20,6 dagar (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av posakonazol har fastställts hos barn från 2 år till  $<$  18 år. Användning av posakonazol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av posakonazol hos vuxna, farmakokinetiska data samt säkerhetsdata från pediatrika studier och från populationsfarmakokinetisk modellering (se avsnitt 5.2). Inga nya säkerhetssignaler identifierades i samband med användning av posakonazol hos barn i de pediatrika studierna (se avsnitt 4.8).

Säkerhet och effekt hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för enteropulver och vätska till oral suspension är ungefär 83 %. Administrering av posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension efter intag av en fettrik måltid hos vuxna hade ingen signifikant effekt på AUC och resulterade i en måttlig (23 %-41 %) minskning av  $C_{max}$ . Baserat på en populationsfarmakokinetisk modell identifierades ingen signifikant effekt av en måltid på biotillgängligheten för posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension hos barn från 2 till < 18 år. Därför kan enteropulver och vätska till oral suspension administreras utan hänsyn till födointag.

Samtidig administrering av posakonazol enteropulver och vätska till oral suspension med läkemedel som påverkar gastriskt pH-värde eller gastrisk motilitet kan inte förväntas visa några signifikanta effekter på farmakokinetisk exponering av posakonazol baserat på likhet med enterotabletterna.

En upplösningsstudie *in vitro* utfördes för att utvärdera effekten av alkohol (5, 10, 20 och 40 %) på upplösningen av Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension. Posakonazol sågs frisättas snabbare från Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension i närvaro av alkohol *in vitro*, vilket kan störa dess egenskaper av fördröjd frisättning.

### Distribution

Posakonazol har en central distributionsvolym om 112 l (5,2 % RSE), baserat på en populationsfarmakokinetisk modell hos barn som får intravenös behandling eller behandling med enteropulver och vätska till oral suspension. Posakonazol är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

### Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

### Eliminering

Posakonazol utsöndras långsamt med en genomsnittlig clearance på 4,7 l/timme (3,9 % RSE) och motsvarande halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 24 timmar baserat på en populationsfarmakokinetisk modell för barn som fick intravenös behandling eller behandling med enteropulver och vätska till oral suspension. Efter administrering av  $^{14}\text{C}$ -posakonazol återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med moderssubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg, med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (< 0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är moderssubstansen). Steady-state plasmakoncentration uppnås vid dag 7 vid dosering en gång dagligen (två gånger dagligen på dag 1) hos barn som fått behandling med enteropulver och vätska till oral suspension.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

#### *Barn (< 18 år)*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk modell som utvärderade farmakokinetiken för posakonazol och förutsäger exponeringen hos barn, uppnås exponeringsmålet för steady-state posakonazolmedelskoncentration ( $C_{av}$ ) vid cirka 1 200 ng/ml och  $C_{av} \geq 500$  ng/ml hos cirka 90 % av patienterna med den rekommenderade dosen posakonazol koncentrat till infusionsvätska, lösning och enteropulver och vätska till oral suspension. Efter administrering av den vuxna dosen posakonazol enterotabletter (300 mg två gånger dagligen på dag 1 och 300 mg en gång dagligen från och med dag 2), förutsäger simuleringar, med användning av populationsfarmakokinetiska modellen, en  $C_{av} \geq 500$  ng/ml hos 90 % av barnen som väger minst 40 kg

Den populationsfarmakokinetiska analysen av posakonazol hos barn tyder på att ålder, kön, nedsatt njurfunktion och etnicitet inte har någon kliniskt betydelsefull effekt på posakonazols farmakokinetik.

Ingen dosjustering rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjurrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i  $\geq 3$  månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

I en icke-klinisk studie med intravenös administrering av posakonazol hos mycket unga hundar (doserade från 2-8 veckors ålder) observerades en ökad omfattning av utvidgad hjärnventrikel hos behandlade djur jämfört med samtida kontroldjur. Ingen skillnad i förekomsten av utvidgad hjärnventrikel mellan kontroll och behandlade djur observerades efter den efterföljande 5 månaders behandlingsfria perioden. Det fanns inga neurologiska, beteende- eller utvecklingsstörningar i hundar med detta fynd, och liknande fynd i hjärna sågs inte med posakonazol oralt administrerat till unga hundar (4 dagar till 9 månaders ålder) eller intravenös administration av posakonazol till unga hundar (10 till 23 veckor gamla). Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid maximal plasmakoncentration 8,5-faldigt högre än de koncentrationer som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,1-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,1-faldigt respektive 8,5-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Pulver*

Hypermellosacetatsuccinat

*Spädningsvätska*

renat vatten  
glycerol (E422)  
metylparahydroxibensoat (E218)  
propylparahydroxibensoat  
natriumdivätefosfatmonohydrat  
citronsyra, vattenfri (E330)  
xantangummi (E415)  
natriumcitrat (E331)  
sackarinnatrium (E954)  
mikrokristallin cellulosa  
karmellosnatrium  
karragenankalciumsulfatrinatriumfosfat (E407)  
sorbitollösning (E420)  
kaliumsorbat (E202)  
smakämne, söta bär och citrus innehållande propylenglykol (E1520), vatten, naturliga och artificiella smakämnen  
anti-skum Af-emulsion innehåller polyetylen glykol (E1521), oktametylcyklotetrasiloxan, dekametylcyklopentasiloxan och poly(oxi-1,2-etandiyl), .alfa.-(1-oxooktadecyl)-.omega.-hydroxi

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

Efter rekonstituering: 30 minuter

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Noxafil enteropulver och vätska för oral suspension tillhandahålls som en förpackning innehållandes:

Förpackning 1: Förpackningen innehåller 8 barnsäkra dospåsar för engångsbruk (PET/aluminium/LLDPE), två 3 ml sprutor (gröna) med skårade spetsar, två 10 ml sprutor (blå) med skårade spetsar, två blandningskoppar, en 473 ml flaska för spädningsvätska (HDPE) med polypropylen (PP) förslutning med folieförslutning och en flaskadapter till flaskan med spädningsvätskan.

Förpackning 2: En kartong med sex 3 ml sprutor (gröna) med skårade spetsar och sex 10 ml sprutor (blå) med skårade spetsar.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Fullständig information om beredning och administrering av enteropulvret och vätskan till oral suspension finns i bruksanvisningen som ingår i förpackningen. Föräldrar och/eller vårdgivare bör instrueras att läsa bruksanvisningen innan de förbereder och administrerar Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension.

Varje påse för engångsbruk innehåller 300 mg posakonazol, som ska blandas i 9 ml spädningsvätska för att erhålla 10 ml suspension totalt, med en slutlig koncentration på cirka 30 mg/ml.

Observera: ENDAST spädningsvätskan i förpackningen ska användas för att bereda Noxafil.

Observera: För att säkerställa att korrekt dos ges bör ENDAST de medföljande sprutorna med skårade spetsar användas för beredning och administrering. Utformningen av den skårade sprutspetsen förhindrar aggregering av suspensionen under beredning och administrering.

De medföljande nålarna med skårade spetsar ska användas för administrering av Noxafil med enteral matningssond. Storleken på den enterala matningssonden ska anpassas efter patienten. Använd en lämplig storlek på den enterala matningssonden baserat på sondmaterial enligt tabellen.

<b>Typ</b>	<b>Sondmaterial</b>	<b>Sondstorlek</b>
Gastrisk sond	Polyuretan	16 Fr eller större
	Silikon	14 Fr eller större
Nasogastrisk sond	PVC*	12 Fr eller större
	Polyuretan	12 Fr eller större

\*PVC – polyvinylklorid

Sonden ska sköljas med minst 10 ml vatten för att säkerställa dosen Noxafil och för att rengöra sonden.

Efter administrering av den erforderliga volymen kan den återstående suspensionen i blandningskoppen inte användas på nytt utan måste kasseras.

Dosen ska ges oralt inom 30 minuter efter blandning.

Ej använt läkemedel, spädningsvätska och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/005

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för senast förnyat godkännande: 25 oktober 2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/YYYY}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension  
posakonazol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos, natriumbensoat (E211), bensylalkohol, propylenglykol (E1520).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En flaska med 105 ml oral suspension.  
Doseringsked

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Omskakas väl före användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Noxafil oral suspension kan INTE bytas ut mot Noxafil tabletter.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.  
Läkemedel som finns kvar fyra veckor efter att flaskan har öppnats ska kasseras. Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Noxafil oral suspension

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### FLASKETIKETT

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 40 mg/ml oral suspension  
posakonazol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml suspension innehåller 40 mg posakonazol.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också flytande glukos, natriumbensoat (E211), bensylalkohol, propylenglykol (E1520).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

105 ml  
oral suspension

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**Omskakas väl före användning.**  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Kassera efter 4 veckor.  
Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Noxafil 100 mg enterotabletter  
posakonazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

24 enterotabletter  
96 enterotabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Noxafil tabletter kan INTE bytas ut mot Noxafil oral suspension.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

noxafil tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Noxafil 100 mg enterotabletter  
posakonazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MSD

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
posakonazol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.  
1 ml innehåller 18 mg posakonazol.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH justering), vatten för injektionsvätskor.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter spädning.  
Injektionsflaska för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/004 1 injektionsflaska

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Noxafil 300 mg sterilt koncentrat  
posakonazol  
Intravenös användning efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Se bipacksedeln

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension  
posakonazol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 300 mg posakonazol. Efter rekonstituering har den orala enterosuspensionen en koncentration på cirka 30 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Det rekonstituerade läkemedlet innehåller metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat, propylenglykol (E1520) och sorbitollösning (E420). Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Enteropulver och vätska till oral suspension

Kartongen innehåller en förpackning (förpackning 1) med: 8 dospåsar, två 3 ml och två 10 ml sprutor med skårade spetsar, två blandkoppar, en flaska med spädningsvätska och en flaskadapter, samt en förpackning (förpackning 2) med: sex 3 ml och sex 10 ml nålar med skårade spetsar extra.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension kan INTE bytas ut mot Noxafil oral suspension.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Efter blandning: den orala enterosuspensionen måste användas inom 30 minuter.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

noxafil 300 mg pulver till oral suspension

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG – Förpackning 1 (av 2) (UTAN BLUE BOX)**  
**NOXAFIL 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension  
posakonazol

**Förpackning 1 (av 2)**

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 300 mg posakonazol. Efter rekonstituering har den orala enterosuspensionen en koncentration på cirka 30 mg/ml.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Det rekonstituerade läkemedlet innehåller metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat, propylenglykol (E1520) och sorbitollösning (E420). Se bipacksedeln för mer information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

**Enteropulver och vätska till oral suspension**

Förpackningen innehåller: 8 dospåsar, två 3 ml och två 10 ml sprutor med skårade spetsar, två blandkoppar, en flaska med spädningsvätska och en flaskadapter.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension kan INTE bytas ut mot Noxafil oral suspension.

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Efter blandning: den orala enterosuspensionen måste användas inom 30 minuter.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

noxafil 300 mg pulver till oral suspension

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INNERETIKETT TILL DOSPÅSE för NOXAFIL 300 mg enteropulver till oral suspension**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Noxafil 300 mg enteropulver till oral suspension  
posakonazol

oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln och bruksanvisning före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

MSD

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT till flaskan med SPÄDNINGSVÄTSKA som ska användas med Noxafil 300 mg enteropulver till oral suspension**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Spädningsvätska till Noxafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat, propylenglykol (E1520) och sorbitollösning (E420). Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

473 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

**Omskakas ordentligt före användning.**

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX) - Förpackning 2 (av 2) - YTTERLIGARE SPRUTOR att användas med Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Endast för användning med förpackning med **Noxafil 300 mg** enteropulver och vätska till oral suspension

**Förpackning 2 (av 2)**

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Denna kartong innehåller sex 3 ml och sex 10 ml orala dossprutor med skårad spets, förpackade en och en.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/320/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

Läs bruksanvisningen som finns i förpackningen med Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension.

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Noxafil 40 mg/ml oral suspension** posakonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil
3. Hur du tar Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Noxafil är och vad det används för**

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antivamppläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Aspergillus, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen Fusarium, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden kromoblastomykos och mycetom, vilka inte har förbättrats vid behandling med itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itrakonazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas Coccidioides, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner i munnen eller halsregionen (känt som ”torsk”) förorsakade av svampar som heter *Candida*, vilka inte behandlats tidigare.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil

### Ta inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- tar vinkristin, vinblastin eller andra ”vincaalkaloider” (läkemedel som används för att behandla cancer).
- tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Noxafil, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

### Barn

Noxafil oral suspension ska inte ges till barn eller ungdomar (17 år och yngre).

### Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### Ta inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom och psykiska sjukdomar)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoklax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall).
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.
- läkemedel som används för att minska magsyra såsom cimetidin och ranitidin eller omeprazol och liknande läkemedel som kallas protonpumpshämmare.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- venetoklax (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare ( däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumentagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker)
- all-trans-retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

### **Noxafil med mat och dryck**

För att förbättra upptaget av posakonazol ska det tas med eller omedelbart efter en måltid eller en näringsdryck när det är möjligt (se avsnitt 3 "Hur du tar Noxafil"). Det finns ingen information om effekten av alkohol på posakonazol.

### **Graviditet och amning**

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Ta inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil, eftersom små mängder kan passera över i bröstmjolk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

### **Noxafil innehåller glukos**

Noxafil innehåller ca 1,75 g glukos per 5 ml suspension. Om du inte tål vissa sockerarter skall du tala med din läkare innan du använder detta läkemedel.

### **Noxafil innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **Noxafil innehåller natriumbensoat**

Detta läkemedel innehåller 10 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

### **Noxafil innehåller bensylalkohol**

Detta läkemedel innehåller upp till 1,25 mg bensylalkohol per 5 ml suspension. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

### **Noxafil innehåller propylenglykol**

Detta läkemedel innehåller upp till 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspension.

## **3. Hur du tar Noxafil**

Byt inte mellan att ta Noxafil oral suspension och Noxafil tablett eller Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kommer att följa effekten och ditt tillstånd och avgöra hur länge Noxafil måste ges och om några ändringar av din dagliga dos krävs.

Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen och behandlingens längd, dessa beror på vilken typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

När det är möjligt ska du ta posakonazol under eller omedelbart efter mat eller en näringsdryck.

<b>Indikation</b>	<b>Rekommenderad dos och behandlingstid</b>
Behandling av motståndskraftiga svampinfektioner ( <i>invasiv aspergillusinfektion, fusariusinfektion, kromoblastomykosinfektion/mycetom, coccidioidomykosinfektion</i> )	Den rekommenderade dosen är 200 mg (en 5 ml sked) som tas fyra gånger dagligen. Alternativt, om din läkare rekommenderar det, kan du ta 400 mg (två 5 ml skedar) två gånger dagligen under förutsättning att du kan ta båda doserna under eller efter en måltid eller en näringsdryck.
Förstagångsbehandling av torsk	Första behandlingsdagen ska du ta 200 mg (en 5 ml sked) en gång. Efter första dagen ska du ta 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen.
Förebyggande av allvarliga svampinfektioner	Ta 200 mg (en 5 ml sked) tre gånger dagligen.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Noxafil**

Om du tror att du kan ha använt för mycket kontakta omedelbart läkare eller sjukvårdspersonal.

#### **Om du har glömt att ta Noxafil**

Om du har missat en dos, ta den så fort du kommer ihåg och fortsätt därefter som tidigare. Om det däremot nästan är tid för nästa dos, ska du ta din dos när det är dags. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Allvarliga biverkningar**

**Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:**

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymmer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

##### **Andra biverkningar**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

##### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber

- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnhet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov – vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd, missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- milt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla

### Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevering eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i ”ileum”, den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- ”hemolytiskt uremiskt syndrom” med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- ”pancytopeni” onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov)

### Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Noxafil.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Noxafil ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Om du har läkemedel kvar i flaskan mer än fyra veckor efter att den först öppnades ska du inte använda detta läkemedel. Lämna tillbaka flaskan med eventuellt kvarvarande suspension till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Noxafil är posakonazol. En milliliter oral suspension innehåller 40 milligram posakonazol.
- Övriga innehållsämnen i suspensionen är polysorbat 80, simetikon, natriumbensoat (E211), natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, glycerol, xantangummi, flytande glukos, titandioxid (E171), artificiell körsbärssmak som innehåller bensylalkohol och propylenglykol (E1520), och renat vatten.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Noxafil är en vit, oral suspension med körsbärssmak på 105 ml förpackad i en bärnstensfärgad glasflaska. En doseringssked medföljer varje flaska för att mäta upp 2,5 och 5 ml doser av den orala suspensionen.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### 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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371-67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/YYYY}><{månad YYYY}>.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Noxafil 100 mg enterotabletter posakonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil
3. Hur du tar Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Noxafil är och vad det används för**

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla svampinfektioner orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*.

Noxafil kan användas hos vuxna och barn från 2 år som väger över 40 kg för att behandla följande typer av svampinfektioner:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillstånden ”kromblastomykos” och ”mycetom”, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna och barn från 2 år som väger över 40 kg som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS).
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Noxafil

### Ta inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller "ergotalkaloider" som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en "statin" så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet "Andra läkemedel och Noxafil" nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- tar vinkristin, vinblastin eller andra "vincaalkaloider" (läkemedel som används för att behandla cancer).
- tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Noxafil, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

### Barn

Noxafil ska inte ges till barn under 2 år.

### Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### Ta inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom och psykiska sjukdomar)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoclax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du tar Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall).
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- venetoclax (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker)
- all-trans-retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

### **Graviditet och amning**

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Ta inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil eftersom små mängder kan passera över i bröstmjolk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

### **Noxafil innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Noxafil**

Byt inte mellan Noxafil tabletter och Noxafil oral suspension utan att tala med läkare eller apotekspersonal, eftersom det kan leda till bristande effekt eller ökad risk för biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Dosering**

Rekommenderad dos är 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger om dagen under den första dagen och därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång om dagen.

Behandlingslängden beror på vilken typ av infektion du har och kan bli individuellt anpassade för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

### **Användning av detta läkemedel**

- Svälj tabletten hel med lite vatten.
- Krossa, tugga, bryt eller lös inte upp tabletten.
- Tabletten kan tas med eller utan mat.

### **Om du har tagit för stor mängd av Noxafil**

Om du tror att du kan ha använt för mycket Noxafil, tala med en läkare eller åk genast till sjukhuset.

### **Om du har glömt att ta Noxafil**

- Om du har missat en dos, ta den så fort du kommer ihåg
- Om det däremot nästan är tid för nästa dos, hoppa över den missade dosen och återgå till ditt vanliga schema.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

## Allvarliga biverkningar

Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymmer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

## Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnighet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

### Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd eller missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod

- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- mildt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla

#### Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevering eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i "ileum", den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- "hemolytiskt uremiskt syndrom" med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- "pancytopeni" onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression



- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Noxafil.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Noxafil ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen i Noxafil är posakonazol. En tablett innehåller 100 mg posakonazol.
- Övriga innehållsämnen är: hypromellosacetatsuccinat, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa (E463), kiseldioxid för dental användning, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, makrogol 3350, titaniumdioxid (E171), talk, gul järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Noxafil enterotabletter är guldragerade, kapselformade, märkta med ”100” på ena sidan, packade i blister i kartonger om 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/YYYY}><{månad YYYY}>.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Noxafil 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning posakonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Noxafil
3. Hur du använder Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Noxafil är och vad det används för**

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Noxafil används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Noxafil verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos vuxna för att behandla svampinfektioner orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*.

Noxafil kan användas hos vuxna och barn från 2 år för att behandla följande typer av svampinfektioner:

- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner, orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner, orsakade av svamp som orsakar tillståndet kromblastomykos och mycetom, vilka inte har förbättrats vid behandling med itraconazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itraconazol.
- infektioner, orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Noxafil kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos vuxna och barn från 2 år som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS)
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Noxafil

### Använd inte Noxafil:

- om du är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Använd inte Noxafil om något av det ovan nämnda gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar Noxafil.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- tar vinkristin, vinblastin eller andra ”vincaalkaloider” (läkemedel som används för att behandla cancer).
- tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan nämnda gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Noxafil.

### Barn

Noxafil ska inte ges till barn under 2 år.

### Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

### Använd inte Noxafil om du tar något av följande:

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symptom vid Tourettes syndrom och psykiska sjukdomar)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.

- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoclax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Använd inte Noxafil om något av det ovan nämnda gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Noxafil.

#### Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du använder Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall).
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer).
- venetoklax (används för att behandla cancer).
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi).
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi).
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner).
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare (däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir).
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel).
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck).
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt).
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker)
- all-trans-retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan nämnda gäller för dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Noxafil.

#### **Graviditet och amning**

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Använd inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det. Du ska använda effektiva preventivmedel medan du använder Noxafil om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil, eftersom små mängder kan passera över i bröstmjölken.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

### **Noxafil innehåller natrium**

Den högsta rekommenderade dagliga dosen av detta läkemedel innehåller 924 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt). Detta motsvarar 46 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du behöver 300 mg eller mer av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning, dagligen under en längre tid. Det gäller särskilt om du har fått råd om saltfattig (natriumfattig) kost.

### **Noxafil innehåller cyklodextrin**

Detta läkemedel innehåller 6 680 mg cyklodextrin per injektionsflaska.

## **3. Hur du använder Noxafil**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna är 300 mg två gånger om dagen den första dagen och därefter 300 mg en gång om dagen.

Den rekommenderade dosen för barn mellan 2 och < 18 år är 6 mg/kg, max 300 mg två gånger dagligen den första dagen, därefter 6 mg/kg, max 300 mg en gång dagligen.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer att spädas till korrekt koncentration av apoteket eller din sköterska.

Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer alltid att beredas och ges till dig av sjukvårdspersonal.

Du kommer att ges Noxafil:

- genom en plasttub som sitter i din ven (intravenös infusion)
- vanligtvis under 90 minuter

Behandlingslängden beror på vilken typ av infektion du har eller på hur länge ditt immunförsvar inte fungerar fullt ut och kan bli individuellt anpassad för dig av din läkare. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

### **Om du har glömt att använda en dos Noxafil**

Eftersom du kommer att få detta läkemedel under noggrann medicinsk övervakning är det osannolikt att en dos kommer att glömmas bort. Om du ändå misstänker att en dos har missats, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **När behandling med Noxafil avslutas av din läkare bör du inte uppleva några effekter**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

**Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk vård:**

- illamående eller kräkningar (känsla av eller uttalade symtom), diarré

- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymerna påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

### **Andra biverkningar**

Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

#### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- svullnad, rodnad och ömhet längst med venen där Noxafil gavs
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov
- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnhet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

#### Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisade med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmerna
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd och missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstorade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känslighet särskilt i huden
- tremor



- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter
- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- mildt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla
- inflammation eller smärta vid injektionsstället

#### Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i "ileum", den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehåll i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- "hemolytiskt uremiskt syndrom" med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- "pancytopeni" en onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden

- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de använt Noxafil.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Noxafil ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

När produkten har färdigställts bör den användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan lösningen förvaras i upp till 24 timmar vid 2°C-8°C (i kylskåp). Detta läkemedel är avsett för engångsbruk och oanvänt läkemedel ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är posakonazol. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg posakonazol.
- Övriga innehållsämnen är: Betadex Sulfobutyleter Natrium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyra (koncentrerad), natriumhydroxid, vatten till injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Noxafil koncentrat för infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till gul vätska. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Detta läkemedel finns tillgängligt i engångsflaskor av glas med gummikorkar av brombutyl och aluminiumförsegling.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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.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

**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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/YYYY}><{månad YYYY}>.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för administrering av Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Låt den kylda injektionsflaskan med Noxafil anta rumstemperatur.
- Överför aseptiskt 16,7 ml posakonazol till en infusionspåse (eller flaska) innehållande en kompatibel infusionsvätska (se nedan för en lista över infusionsvätskor) med en volym som sträcker sig från 150 ml till 283 ml beroende på vilken slutlig koncentrationen som ska uppnås (inte lägre än 1 mg/ml och inte högre än 2 mg/ml).
- Administrera via en central venös kateter, inkluderande en central venkateter eller en perifert insatt central kateter (PICC) genom långsam intravenös infusion över cirka 90 minuter. Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte ges som bolus administrering.
- Om en central venkateter inte är tillgänglig kan en singelinfusion administreras genom en perifer venkateter med en volym för att uppnå en koncentration av cirka 2 mg/ml. Vid administrering via en perifer venkateter ska infusionen ges under cirka 30 minuter.  
**Observera: I kliniska studier resulterade upprepade perifera infusioner genom samma ven i reaktioner vid infusionsstället (se avsnitt 4.8).**
- Noxafil är till för engångsbruk.

Följande läkemedel kan ges via infusion samtidigt och genom samma intravenösa kanal (eller kanyl) som Noxafil koncentrat till infusionsvätska, lösning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Kaliumklorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Vankomycinhydroklorid

Inga produkter som inte är listade i tabellen ovan bör ges samtidigt som Noxafil genom samma intravenösa kanal (eller kanyl).

Infusionslösningen bör inspekteras visuellt efter partiklar före administrering. Lösningen med Noxafil varierar från färglös till svagt gul. Variationer inom detta färgspann påverkar inte produktens kvalitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Noxafil får inte spädas i:

Ringers laktatlösning
Ringers laktatlösning med 5 % glukos
4,2 % natriumvätekarbonat infusionsvätska

Detta läkemedel får inte blandas med någon infusionsvätska (läkemedel) förutom de som listas här nedan:

5 % glukos i vatten

0,9 % natriumklorid

0,45 % natriumklorid

5 % glukos och 0,45 % natriumklorid

5 % glukos och 0,9 % natriumklorid

5 % glukos och 20 mEq KCl

## Bipacksedel: Information till användaren

### Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension posakonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Noxafil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Noxafil
3. Hur du tar Noxafil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Noxafil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Noxafil är och vad det används för**

Noxafil innehåller en läkemedelssubstans som heter posakonazol. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”antivamppläkemedel”. Det används för att förebygga eller behandla många olika svampinfektioner.

Det här läkemedlet verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av vissa typer av svampar som kan orsaka infektioner.

Noxafil kan användas hos barn från 2 års ålder för att behandla följande typer av svampinfektioner när andra antivamppläkemedel inte har fungerat eller du har fått sluta ta dem:

- infektioner orsakade av svamp ur familjen *Aspergillus*, som inte har förbättrats vid behandling med antivamppläkemedlen amfotericin B eller itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.
- infektioner orsakade av svamp ur familjen *Fusarium*, som inte har förbättrats vid behandling med amfotericin B eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med amfotericin B.
- infektioner orsakade av svamp som orsakar tillstånden ”kromblastomykos” och ”mycetom”, vilka inte har förbättrats vid behandling med itrakonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med itrakonazol.
- infektioner orsakade av svamp som kallas *Coccidioides*, som inte har förbättrats vid behandling med ett eller flera av läkemedlen amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller när det varit nödvändigt att avbryta behandlingen med dessa läkemedel.

Det här läkemedlet kan också användas för att förebygga svampinfektioner hos barn från 2 års ålder som löper stor risk att få en svampinfektion så som:

- patienter som har ett svagt immunsystem på grund av kemoterapi mot ”akut myeloisk leukemi” (AML) eller ”myelodysplastiska syndrom” (MDS).
- patienter som använder höga doser av en behandling som hämmar immunförsvaret efter ”hematopoetisk stamcellstransplantation” (HSCT).

## 2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Noxafil

### Ta inte Noxafil:

- om du eller ditt barn är allergisk mot posakonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du eller ditt barn tar: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin, eller en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- om du nyligen börjat ta venetoklax eller om din dos av venetoklax långsamt höjs för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig eller ditt barn. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andra läkemedel och Noxafil” nedan för mer information inklusive information om andra läkemedel som kan påverka Noxafil.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil om du eller ditt barn:

- har haft en allergisk reaktion mot något annat antisvampläkemedel så som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol.
- har eller någonsin har haft leverbesvär. Du kan behöva ta blodprover medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar, eftersom dessa tillstånd kan begränsa effekten av detta läkemedel.
- har en onormal hjärtrytm, vid undersökning (EKG), som visar på ett besvär som kallas långt QTc-intervall.
- har en svaghet i hjärtmuskeln eller hjärtsvikt.
- har mycket långsamma hjärtslag.
- har någon form av störning av hjärtrytmen.
- har någon form av problem med blodnivåerna av kalium, magnesium eller kalcium.
- tar vinkristin, vinblastin eller andra ”vincaalkaloider” (läkemedel som används för att behandla cancer).
- tar venetoklax (ett läkemedel som används för att behandla cancer).

Om något av det ovan gäller för dig eller ditt barn (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Noxafil.

Om du utvecklar allvarlig diarré eller kräkningar (mår illa) när du tar Noxafil, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska genast eftersom detta kan hindra det från att fungera på rätt sätt. Se avsnitt 4 för mer information.

### Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension med mat och dryck

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

Alkohol kan påverka hur läkemedlet tas upp i kroppen.

### Barn

Noxafil ska inte ges till barn under 2 år.

### Andra läkemedel och Noxafil

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.



### **Ta inte Noxafil om du eller ditt barn tar något av följande:**

- terfenadin (används för att behandla allergier)
- astemizol (används för att behandla allergier)
- cisaprid (används för att behandla magbesvär)
- pimozid (används för att behandla symtom vid Tourettes syndrom och psykiska sjukdomar)
- halofantrin (används för att behandla malaria)
- kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm).

Noxafil kan öka mängden i blodet av dessa läkemedel vilket kan orsaka väldigt allvarliga störningar av din hjärtrytm.

- läkemedel som innehåller ”ergotalkaloider” som ergotamin eller dihydroergotamin vilka används för att behandla migrän. Noxafil kan öka mängden av dessa läkemedel i blodet vilket kan leda till kraftigt minskat blodflöde till dina fingrar eller tår och orsaka skador.
- en ”statin” så som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som används för behandling av högt kolesterol.
- venetoclax när det används i början av behandlingen av en typ av cancer, kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ta inte Noxafil om något av det ovan gäller för dig eller ditt barn. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### Andra läkemedel

Se listan ovan på läkemedel som inte får användas medan du eller ditt barn tar Noxafil. Förutom de läkemedel som nämns ovan finns det andra läkemedel som medför en risk för rytmproblem som kan bli större när de tas med Noxafil. Berätta för din läkare om alla läkemedel du eller ditt barn tar (receptbelagda eller receptfria).

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Noxafil genom att öka mängden Noxafil i blodet.

Följande läkemedel kan minska effekten av Noxafil genom att minska mängden av Noxafil i blodet:

- rifabutin och rifampicin (används för att behandla vissa infektioner). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden testas och vissa sannolika biverkningar av rifabutin övervakas.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (används för att behandla eller förebygga epileptiska anfall).
- efavirenz och fosamprenavir som används för att behandla hiv-infektion.

Noxafil kan möjligen öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:

- vinkristin, vinblastin och andra ”vincaalkaloider” (används för att behandla cancer)
- venetoklax (används för att behandla cancer)
- ciklosporin (används under eller efter transplantationskirurgi)
- takrolimus och sirolimus (används under eller efter transplantationskirurgi)
- rifabutin (används för att behandla vissa infektioner)
- läkemedel mot hiv som kallas proteashämmare ( däribland lopinavir och atazanavir som ges med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andra ”bensodiazepiner” (används som lugnande medel eller muskelavslappande medel)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andra ”kalciumantagonister” (används för att behandla högt blodtryck)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- glipizid eller andra ”sulfonylurea” (används för att behandla högt blodsocker).
- all-trans retinoinsyra (ATRA), även kallad tretinoin (används för att behandla vissa typer av blodcancer).

Om något av det ovan gäller för dig eller ditt barn (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Noxafil.

### **Graviditet och amning**

Tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du börjar använda Noxafil. Ta inte Noxafil under graviditeten om inte din läkare säger till dig att göra det.

Du ska använda effektiva preventivmedel medan du tar detta läkemedel om du är kvinna och kan bli gravid. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under behandlingen med Noxafil.

Amma inte medan du behandlas med Noxafil eftersom små mängder kan passera över i bröstmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr, dåsig eller få dimsyn när du tar Noxafil, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner och kontakta din läkare.

### **Noxafil innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat**

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat. Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

### **Noxafil innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 47 mg sorbitol (E420) per milliliter.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har en arvetärlig fruktosintolerans, en sällsynt ärftlig sjukdom, ska du tala med läkare innan du (eller ditt barn) tar eller får detta läkemedel.

### **Noxafil innehåller propylenglykol**

Detta läkemedel innehåller 7 mg propylenglykol (E1520) per milliliter.

### **Noxafil innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Noxafil**

Byt inte mellan Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension och Noxafil oral suspension.

Ge alltid detta läkemedel till barn enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga barnets läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Läs instruktionen i bruksanvisningen om hur man blandar och ger en dos Noxafil. Spara bruksanvisningen och följ instruktionen varje gång du blandar läkemedlet. Ta med dig bruksanvisningen till ditt barns läkarbesök.
- Säkerställ att läkaren eller apotekspersonalen förklarar hur läkemedlet blandas och att rätt dos ges till ditt barn.
- Enteropulvret för oral suspension måste blandas med den medföljande spädningsvätskan före användning. Du måste ge läkemedlet till ditt barn inom 30 minuter efter blandning.
- ENDAST spädningsvätskan som medföljer förpackningen får användas till att färdigställa Noxafil.
- För att säkerställa att korrekt dos ges, använd ENDAST de sprutor med skårad spets som ligger i förpackningen till att blanda och ge läkemedlet med.
- Säkerställ att läkarens instruktioner följs. Läkaren informerar om och när Noxafil inte längre ska ges till ditt barn.

## Dosering

Rekommenderad dos för barn från 2 år upp till 18 år, som väger 10-40 kg visas i tabellen nedan.

Kroppsvikt (kg)	Dos (volym)
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)

På dag 1 ges den rekommenderade dosen två gånger.

Efter dag 1 ges den rekommenderade dosen en gång dagligen.

För barn som väger över 40 kg rekommenderas Noxafil tabletter om de kan svälja hela tabletter.

Behandlingslängden kan bero på vilken typ av infektion du eller ditt barn har eller hur lång tid som immunsystemet inte fungerar som det ska, och kan bli individuellt anpassad av läkaren. Ändra inte dosen eller behandlingsschemat själv innan du har rådfrågat din läkare.

### Om du eller ditt barn har tagit för stor mängd av Noxafil

Om du tror att du eller ditt barn kan ha använt för mycket Noxafil, tala med en läkare eller åk genast till sjukhuset.

### Om du har glömt att ta Noxafil

- Om du har missat en dos, ta den eller ge ditt barn en dos så fort du kommer ihåg det.
- Om det däremot nästan är tid för nästa dos, hoppa över den missade dosen och återgå till ditt vanliga schema.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### Allvarliga biverkningar

**Tala genast med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar – du eller ditt barn kan behöva omedelbar medicinsk vård:**

- illamående eller kräkning (känsla av eller uttalade symtom), diarré
- tecken på leverproblem – kännetecknas av guldfärgning av hud eller ögonvita, mörkfärgad urin eller blek avföring, sjukdomskänsla utan anledning, magproblem, minskad aptit eller onormal trötthet eller kraftlöshet, ökning av leverenzymmer påvisade med blodprov
- allergisk reaktion

### Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

#### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- en förändring av saltnivåerna i blodet påvisade med blodprov – kännetecknas av att man kan känna sig förvirrad eller svag
- en onormal känsla i huden, såsom domning, pirrande, kliande, krypande, stickande eller brännande känsla
- huvudvärk
- låga kaliumnivåer – påvisade med blodprov
- låga magnesiumnivåer – påvisade med blodprov

- högt blodtryck
- aptitlöshet, buksmärta eller orolig mage, väderspänning, muntorrhet, smakförändringar
- halsbränna (en brännande känsla i bröstet som stiger upp i halsen)
- lägre nivåer av ”neutrofiler”, en typ av vita blodkroppar (neutropeni) – vilket kan öka risken för infektioner och kan påvisas i blodprov
- feber
- svaghet, yrsel, trötthet eller sömnhet
- utslag
- klåda
- förstoppning
- ändtarmsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- anemi – kännetecknas av huvudvärk, trötthet eller yrsel, andfåddhet eller blekhet och en låg nivå av hemoglobin påvisat i blodprov
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni) påvisade i blodprov – vilket kan leda till blödning
- låg nivå av ”leukocyter”, en typ av vita blodkroppar (leukopeni) påvisas med blodprov - vilket kan öka risken för infektioner
- hög nivå av ”eosinofiler”, en typ av vita blodkroppar (eosinofili) – vilket kan inträffa vid inflammation
- inflammation av blodkärlen
- problem med hjärtrytmen
- anfall (kramper)
- nervskada (neuropati)
- oregelbundna hjärtslag, påvisade med EKG, hjärtklappning, långsamma eller snabba hjärtslag, högt eller lågt blodtryck
- lågt blodtryck
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- avbruten syretillförsel till mjälten (mjältinfarkt) – vilket kan orsaka intensiv buksmärta
- allvarliga problem med njurarna – kännetecknas av ökad eller minskad urinmängd eller missfärgad urin
- höga blodnivåer av kreatinin – påvisade med blodprov
- hosta, hicka
- näsblod
- svår skarp bröstsmärta vid inandning (pleuritisk smärta)
- förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati)
- minskad känsel särskilt i huden
- tremor
- höga eller låga blodsockernivåer
- dimsyn, ljuskänslighet
- håravfall (alopeci)
- munsår
- skakningar, allmän sjukdomskänsla
- smärta, ryggsmärta eller nacksmärta, smärta i armar eller ben
- ansamling av vatten i kroppen (ödem)
- menstruationsrubbingar (onormal blödning från vagina)
- oförmåga att sova (sömlöshet)
- helt eller delvis oförmögen att tala
- svullnad i munnen
- onormala drömmar eller svårighet att sova
- problem med koordination eller balans
- inflammation i slemhinnorna
- nästäppa
- andningssvårigheter

- obehagskänsla i bröstet
- känsla av uppsvälldhet
- milt till svårt illamående, kräkningar, kramper och diarré, vanligtvis orsakade av ett virus, buksmärta
- rapningar
- nervositetskänsla

#### Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- lunginflammation – kännetecknas av känsla av andfåddhet och missfärgade slemmiga upphostningar
- högt blodtryck i kärlen i lungorna (lunghypertoni) som kan skada lungor och hjärta allvarligt
- problem med blodet såsom ovanlig blodlevring eller förlängd blödning
- svåra allergiska reaktioner inklusive utspridda blåsutslag och hudfjällning
- psykiska problem såsom att höra röster eller se saker som inte finns där
- svimning
- problem att tänka eller tala, ofrivilliga muskelryckningar, speciellt i händerna
- slaganfall – kännetecknas av smärta, svaghet, domningar eller stickningar i extremiteter
- en blind eller mörk fläck i synfältet
- hjärtsvikt eller hjärtattack vilket kan leda till att hjärtat slutar att slå och död, rubbad hjärtrytm med plötsligt dödsfall
- blodproppar i benen (djup ventrombos) – kännetecknas av intensiv smärta eller svullnad av benet
- blodproppar i lungorna (lungemboli) – kännetecknas av andfåddhet eller smärta när man andas
- blödning i magen eller tarmen – kännetecknas av blodiga kräkningar eller blod i avföringen
- blockering av tarmen (tarmobstruktion) särskilt i "ileum", den nedersta delen av tunntarmen. Blockaden förhindrar innehållet i tarmen från att passera till tjocktarmen, vilket resulterar i uppblåst buk, kräkningar, svår förstoppning, aptitlöshet och kramper
- "hemolytiskt uremiskt syndrom" med upplösning av röda blodkroppar (hemolys) – vilket kan hända med eller utan njursvikt
- "pancytopeni" onormal brist av alla blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar) påvisade med blodprov
- stora purpurfärgade missfärgningar av huden (trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad av ansikte eller tunga
- depression
- dubbelseende
- bröstsmärta
- nedsatt binjurefunktion – detta kan orsaka svaghet, trötthet, aptitlöshet, missfärgning av huden
- nedsatt funktion av hypofysen – detta kan leda till minskade blodnivåer av hormoner som påverkar funktionen av de manliga eller kvinnliga könskörtlarna
- problem med hörseln
- pseudoaldosteronism, vilket medför högt blodtryck och låga nivåer av kalium (visas i blodprov)

#### Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- vissa patienter har också rapporterat att de känt sig förvirrade efter att de tagit Noxafil.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av biverkningarna listade ovan.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Noxafil ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel eller spädningvätska ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läs instruktionerna i bruksanvisningen för korrekt hantering av överblivet läkemedel.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är posakonazol. Varje dospåse för engångsbruk med enteropulver till oral suspension är ett vitt till gult pulver innehållande 300 mg posakonazol.

Övriga innehållsämnen är: hypromellosacetatsuccinat.

Spädningvätskan innehåller följande: renat vatten, glycerol (E422), metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat, natriumdivätefosfatmonohydrat, citronsyra, vattenfri (E330), xantangummi (E415), natriumcitrat (E331), sackarinnatrium (E954), mikrokristallin cellulosa, karmellosnatrium, karragenankalciumsulfatnatriumfosfat (E407), sorbitollösning (E420), kaliumsorbat (E202), smakämne, söta bär och citrus (innehållande propylenglykol (E1520), vatten, naturliga och artificiella smakämnen), anti-skum Af-emulsion (innehåller polyetylen glykol (E1521), oktametylcyklotetrasiloxan, dekametylcyklopentasiloxan och poly(oxi-1,2-etandiyl), alfa.-(1-oxooktadecyl)-.omega.-hydroxi).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Noxafil enteropulver och vätska till oral suspension tillhandahålls som en förpackning med:

Förpackning 1: Förpackningen innehåller 8 barnsäkra dospåsar för engångsanvändning (PET/aluminium/LLDPE), två 3 ml sprutor (gröna) med skårade spetsar, två 10 ml sprutor (blå) med skårade spetsar, två blandningskoppar, 473 ml spädningvätska i en flaska (HDPE) med polypropylen (PP) förslutning med folieförslutning och en flaskadapter till flaskan med spädningvätskan.

Förpackning 2: En kartong med sex 3 ml sprutor (gröna) med skårade spetsar och sex 10 ml sprutor (blå) med skårade spetsar.

Varje dospåse för engångsbruk innehåller 300 mg posakonazol, vilket blandas i 9 ml spädningvätska för att få totalt 10 ml suspension med en slutlig koncentration på cirka 30 mg per ml.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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.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

**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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.**

**Övriga informationskällor**

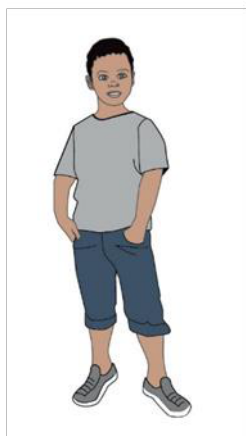
Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## Bruksanvisning

### Noxafil 300 mg enteropulver och vätska till oral suspension posakonazol

#### Bruksanvisning till vårdnadshavare för småbarn och barn



- **Säkerställ att du läser och förstår denna bruksanvisning.**
- **Ta med denna bruksanvisning till ditt barns läkarbesök.**

#### Innan du börjar

- Innan du börjar, se till att du läser och förstår alla instruktioner. De kan skilja sig mot läkemedel som du använt tidigare.
- Det är viktigt att du mäter upp allt mycket noggrant.
- Innan du ger Noxafil: kontrollera alla tre utgångsdatum. Utgångsdatumet (EXP) är tryckt på kartongen (bild 1), dospåsar (bild 2) och etiketten på flaskan med spädningsvätskan (bild 3).
- Öppna inte dospåsen med Noxafil förrän du är redo att blanda dosen.



Bild 1

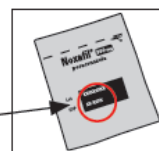


Bild 2



Bild 3

**Observera:** Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har några frågor.


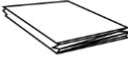
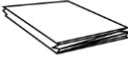
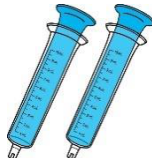
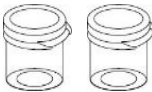



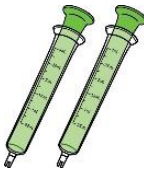
## Innan du börjar

- Mängden Noxafil är baserat på ditt barns vikt. Läkaren kommer tala om vilken dos du ska ge ditt barn. Det är viktigt att ni går på inbokade läkarbesök för att få nya doseringsanvisningar i takt med att barnet växer.
- Denna bruksanvisning innehåller information om hur du:
  - Blandar Noxafil till flytande form
  - Mäter upp korrekt dos med en oral spruta
  - Ger Noxafil till ditt barn
  - Rengör

**Observera:** Sätt ditt barn på en lämplig plats. Du behöver båda händerna för att blanda Noxafil. Tvätta dina händer med tvål och vatten innan du blandar Noxafil.

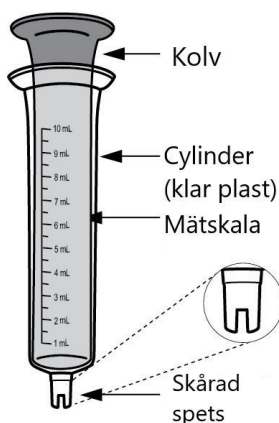
**Viktigt innan du blandar Noxafil:** Se till att du och ditt barn är redo. Om du inte använder Noxafil inom **30 minuter** måste du kasta det och börja om från början.

## Förpackningens innehåll

- Ytterkartong 
- Bruksanvisning (denna broschyr) 
- Bipacksedel 
- 4 sprutor (se nedan) 
- 2 blå (10 ml) sprutor
- 2 blandkoppar 
- 8 dospåsar med Noxafil-pulver 
- Flaskadapter 
- Flaska med spädningsvätska att användas med Noxafil 
- 2 gröna (3 ml) sprutor 

Förpackningen har en extra kopp och extra sprutor om de tappas bort eller går sönder.  
Använd inte någon trasig kopp eller spruta.

## Hur de orala sprutorna ser ut och fungerar



- Innan du blandar en dos, kontrollera sprutans delar och hur de används.
  - Om du har några frågor om hur man mäter upp dosen med en spruta, kontakta läkare eller apotekspersonal.
  - Se till att kolven är helt intryckt i cylindern innan du börjar mäta upp dosen.
- 
- Kolla efter siffran på mätskalan som överensstämmer med den mängd av spädningsvätska eller Noxafil som du behöver.
  - Det är viktigt att du följer anvisningarna i bruksanvisningen för att ta bort luftbubblor från sprutan. **Luftbubblor kan påverka mängden läkemedel som barnet får.**

### Steg 1. Förbered spädningsvätskan

**Observera:** Noxafil måste blandas med spädningsvätskan.

Blanda **inte** Noxafil med mjölk, juice eller vatten.



När du använder spädningsvätskan första gången:

- Öppna flaskan och ta bort säkerhetsförseglingen. Använd sax vid behov.
- Placera flaskadaptorn ovanpå flaskan med det lilla hålet vänt uppåt.
- **Tryck ner flaskadaptorn hela vägen ner.**
- När den är på plats, sitter flaskadaptorn kvar i flaskan.
- Sätt tillbaka locket på flaskan.

## Steg 2. Samla allt material och placera det på en rengjord yta

**Observera:** Sätt ditt barn på en lämplig plats. Du behöver båda händerna för att blanda Noxafil. Tvätta dina händer med tvål och vatten innan du blandar Noxafil.



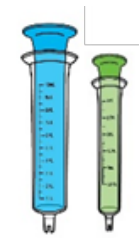
**1 blandkopp**  
(Använd fliken på blandkoppen och drag upp locket)



**1 dospåse med Noxafil-pulver**



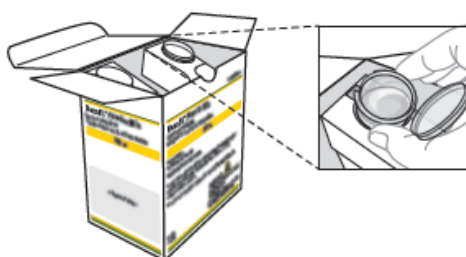
**Spädningsvätska**



**1 blå spruta och 1 grön spruta**  
(Ta fram en av varje, men du kanske bara behöver använda en, beroende på dosen.)



**Sax**  
(ingår inte i förpackningen: använd vass hushålls- eller köksax)



På insidan av Noxafil-kartongen finns en hållare för blandkoppen för att kunna luta koppen när du drar upp och mäter dosen.

## Steg 3. Tillsätt Noxafil till blandkoppen

### Viktigt innan du blandar Noxafil:

Se till att du och ditt barn är redo. Om Noxafil inte används inom **30 minuter** måste du kasta bort det och börja om från början.

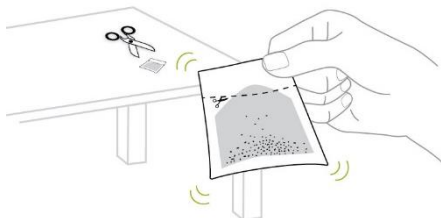


Bild 1

- Ta **1 dospåse** Noxafil och skaka den så pulvret hamnar i botten av dospåsen (bild 1).

- Klipp upp dospåsen längs den streckade linjen och tillsätt allt pulver i blandkoppen. Kontrollera att dospåsen är helt tom (bild 2).

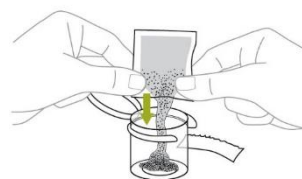


Bild 2

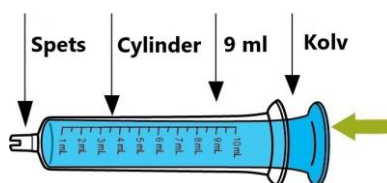
#### Steg 4. Skaka flaskan med spädningsvätskan



- Skaka spädningsvätskan ordentligt varje gång innan du blandar Noxafil.

#### Steg 5. Fyll den blå sprutan med 9 ml spädningsvätska

- Tryck in kolven så långt in det går i den blå sprutans cylinder.
- Ta bort korken från flaskan med spädningsvätska.
- Tryck sprutans skårade spets in i flaskadaptern.
- Med sprutan fastsatt i flaskan, vänd flaskan och sprutan upp och ner. Dra kolven bakåt med din andra hand för att dra upp spädningsvätskan i sprutan.
- Stanna när vätskan når strecket vid 9 ml.
- Vänd tillbaka flaskan och ta bort sprutan för att kontrollera den uppmätta volymen.



## Steg 6. Kolla efter luftbubblor

- Håll i sprutan med den skårade spetsen uppåt. Knäpp på den med ett finger för att ta bort luftbubblor.
- Tryck långsamt kolven uppåt för att släppa ut luften (bild 1).

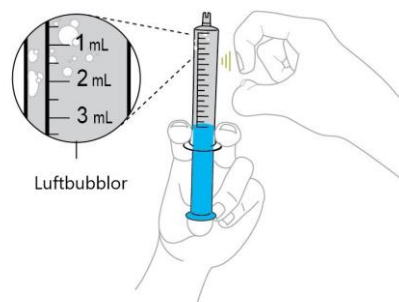


Bild 1

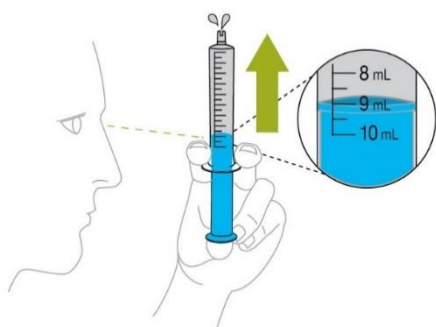


Bild 2

- Kontrollera mängden spädningsvätska i sprutan en gång till. Om det är mindre än 9 ml, sätt tillbaka den skårade spetsen i flaskan med spädningsvätskan och dra tillbaka kolven tills vätskan når strecket vid 9 ml (bild 2).

## Steg 7. Tillsätt 9 ml spädningsvätska till Noxafil



- Tillsätt 9 ml spädningsvätska till Noxafil-pulvret i blandningskoppen genom att trycka ner kolven hela vägen.

## Steg 8. Blanda Noxafil

- Stäng locket på blandkoppen.
- Skaka blandkoppen ordentligt under 45 sekunder för att blanda Noxafil (bild 1).

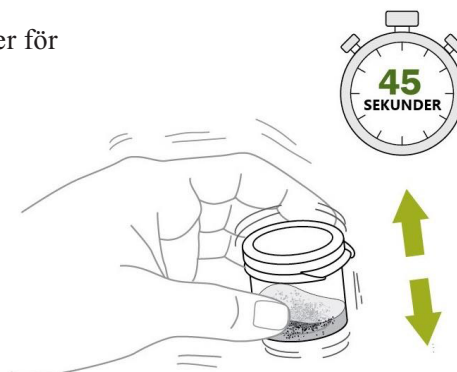


Bild 1

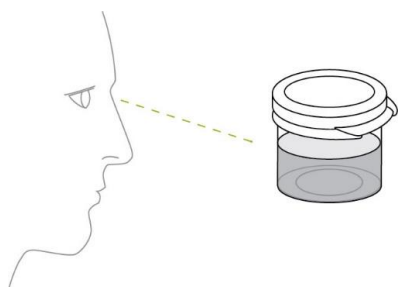


Bild 2

- Kontrollera att pulvret är blandat. Om det inte är blandat, skaka blandkoppen lite mer. Noxafil ska vara grumligt och fritt från klumpar (bild 2).

## Steg 9. Kontrollera ordinationen

- Använd den angivna dosen i milliliter som ordinerats av läkaren.

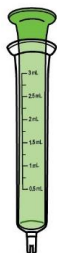
**Observera:** Dosen kan ändras efter varje läkarbesök, se därför till att du har den senaste informationen. Se till att ni går på samtliga av barnets läkarbesök så att barnet får korrekt dos.

## Steg 10. Välj rätt spruta

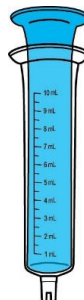
**Observera:** Använd **endast** de sprutor som finns i förpackningen.

Välj korrekt spruta till ditt barns dos:

**Grön** för 1 ml till 3 ml



**Blå** för 3 ml till 10 ml



- Leta reda på det streck på sprutan som motsvarar barnets dos i milliliter.

## Steg 11. Mät upp Noxafil

- Tryck in kolven i sprutan så långt det går (bild 1).
- Luta blandkoppen med handen eller använd hållaren till blandkoppen som finns på insidan av Noxafil-kartongen (bild 2).
- Lägg ner den skårade spetsen på doseringsprutan i den lägsta delen av koppen med Noxafil och dra upp kolven (bild 3).
- Stanna när du nått linjen för den ordinerade dosen.



Bild 2

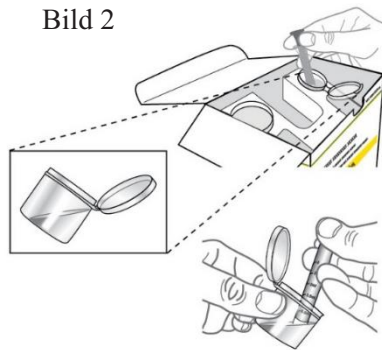


Bild 3

**Observera:** Du kommer inte använda allt Noxafil. Det kommer att bli rester kvar i blandkoppen.

## Steg 12. Kolla efter luftbubblor

- Håll i sprutan med den skårade spetsen vänd uppåt. Knäpp på den med ett finger för att ta bort luftbubblor.
- Tryck långsamt kolven uppåt för att släppa ut luften (bild 1).

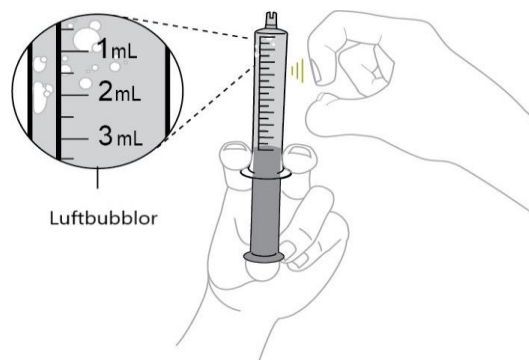


Bild 1

- Kontrollera mängden Noxafil i sprutan en gång till. Om det är mindre än den ordinerade dosen, lägg tillbaka den skårade spetsen i blandkoppen med Noxafil och dra upp kolven tills du når korrekt dosmarkering (bild 2).

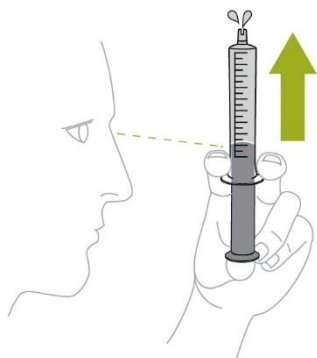


Bild 2



### Steg 13. Ge Noxafil till ditt barn

- Placera försiktigt sprutan på insidan av barnets mun så att den skårade spetsen nuddar insidan av kinden.



- Tryck långsamt ner kolven för att ge dosen med Noxafil. Det är viktigt att barnet får hela dosen (det är OK om det blir lite kvar i den skårade sprutspetsen).

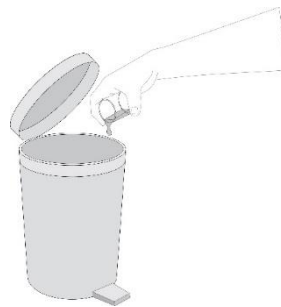
#### Observera:

- Om barnet kräks eller spottar ut hela dosen inom 15 minuter efter att ha fått Noxafil, kan man ge dosen en gång till. Om det händer ska det följas upp med läkare eller apotekspersonal.
- Använd endast spädningsvätskan i förpackningen. Blanda inte Noxafil med mjölk, juice eller vatten.

### Steg 14. Rengör blandkoppen och sprutorna

**Observera:** Sprutorna och blandkopparna ska återanvändas. Kasta inte bort sprutor och blandkoppar innan alla dospåsar Noxafil har använts. Om sprutorna inte kan rengöras och återanvändas finns extra sprutor i förpackning 2.

- Häll resterna av Noxafil från blandkoppen bland hushållssoporna.  
**Häll inte ut det i vasken/avloppet.**
- Dra ut kolvarna på de sprutor som använts.
- Diska sprutor, kolvar och blandkoppar för hand med varmt vatten och diskmedel.  
**Diska dem inte i diskmaskinen.**
- Skölj med vatten och lufttorka.
- Förvara allt på ett rent, torrt ställe.



### Steg 15. När alla dospåsar Noxafil har använts

- När du har använt den sista dospåsen Noxafil i kartongen, kommer du ha kvar rester av spädningsvätskan i flaskan. Kasta bort resterna av spädningsvätskan och alla andra delar i förpackningen.