

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 40 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg posakonazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 1,25 mg benzylalkohol per 5 ml suspensjon.

Dette legemidlet inneholder opptil 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspensjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil mikstur, suspensjon er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itrakonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B;
- Kromoblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererer itrakonazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Orofaryngeal candidiasis: som førstelinjebehandling hos pasienter med alvorlig sykdom eller som er immunsupprimerte, og hvor responsen overfor topikal terapi forventes å være dårlig.

Motstandsdyktighet er definert som progresjon av infeksjon eller mangel på bedring etter minimum 7 dager med terapeutiske doser av effektiv soppbehandling.

Noxafil mikstur, suspensjon er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos følgende pasienter:

- Pasienter som får remisjons-induksjons kjemoterapi for akutt myelogen leukemi (AML) eller for myelodysplastisk syndrom (MDS) som forventes å resultere i vedvarende nøytropeni og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner;
- Mottakere av hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) som gjennomgår høydose immunosuppressiv behandling for transplantat-mot-vert-reaksjon og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

For bruk ved primærbehandling av invasiv aspergillose, vennligst se SmPC for Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og enterotabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av en lege med erfaring fra behandling av soppinfeksjoner eller fra støttebehandling av høyrisikopasienter hvor posakonazol er indisert som profylakse.

Noxafil mikstur, suspensjon og Noxafil tabletter eller Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre

Noxafil mikstur, suspensjon er kun indisert for voksne (≥ 18 år). En annen formulering (Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon) er tilgjengelig for barn fra 2 år og opp til 18 år.

Mikstur, suspensjon er ikke byttbar med hverken tabletter eller enteropulver og væske til mikstur, suspensjon på grunn av forskjeller i doseringsfrekvens, administrering sammen med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon. De spesifikke doseringsanbefalingene for hver av formuleringene bør derfor følges.

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig som 100 mg enterotabletter, 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Noxafil tabletter gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn Noxafil mikstur, suspensjon gitt både under måltid og fastende. Derfor er tabletter foretrukket formulering fremfor mikstur, suspensjon for å optimalisere plasmakonsentrasjoner.

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose hos voksne etter indikasjon

Indikasjon	Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2)
Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling	200 mg (5 ml) fire ganger daglig. Alternativt kan pasienter som tåler mat eller næringstilskudd ta 400 mg (10 ml) to ganger daglig under eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.
Orofaryngeal kandidose	Startdose 200 mg (5 ml) én gang daglig første dagen, deretter 100 mg (2,5 ml) én gang daglig i 13 dager. For å forbedre absorpsjonen og forsikre fullgodt opptak skal hver dose med Noxafil gis under eller rett etter et måltid, eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat.
Profylakse mot invasive soppinfeksjoner	200 mg (5 ml) tre ganger daglig. For å forbedre absorpsjonen og sikre fullgodt opptak skal hver dose med Noxafil gis under, eller rett etter et måltid eller et næringstilskudd hos pasienter som ikke tåler mat. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytropeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøytropeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøytrofile er kommet over 500 celler per mm ³ .

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å ha effekt på farmakokinetikken til posakonazol og ingen dosejustering er anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data angående effekten av nedsatt leverfunksjon (inkludert kronisk leversykdom Child-Pugh klassifisering C) på farmakokinetikken til posakonazol, viser en økning i plasmaeksponering

sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, men indikerer ikke at dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er anbefalt å utvise forsiktighet på grunn av risikoen for økt plasmaeksposering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol mikstur, suspensjon er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. To andre orale formuleringer, Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon, og Noxafil tabletter er tilgjengelig for behandling av barn.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Miksturen må ristes godt før bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin, siden dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det finnes ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre azol-soppmidler. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Leverreaksjoner (f.eks. lett til moderat økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) er blitt rapportert i løpet av behandling med posakonazol. Forhøyede leverfunksjonstester var generelt reversible ved seponering av behandling og i noen tilfeller normaliserte disse testene seg uten avbrudd i behandlingen. Mer alvorlige leverreaksjoner med fatal utgang er blitt sjelden rapportert.

Posakonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av begrenset klinisk erfaring og muligheten for at plasmanivåer av posakonazol kan være høyere hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

Leverfunksjonstester bør evalueres ved oppstart og under behandling med posakonazol.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonstester i løpet av posakonazol-behandling skal kontrolleres rutinemessig for utvikling av en mer alvorlig leverskade. Pasientoppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjon (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av posakonazol skal vurderes dersom kliniske tegn og symptomer samsvarer med utvikling av leversykdom.

QTc-forlengelse

Noen azoler er blitt forbundet med forlenget QTc-intervall. Posakonazol må ikke gis sammen med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som man vet forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posakonazol skal gis med forsiktighet til pasienter med proarytmiske tilstander som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse
- Kardiomyopati, spesielt ved forekomst av hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av legemidler som man vet forlenger QTc-intervallet (andre enn de nevnt under pkt. 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt de som involverer kalium-, magnesium- eller kalsiumnivåer, skal overvåkes og korrigeres om nødvendig før og under posakonazolbehandling.

Legemiddelinteraksjoner

Posakonazol er en CYP3A4-hemmer og skal kun brukes ved spesielle tilfeller under behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

På grunn av risikoen for forlenget sedasjon og mulig respiratorisk hemming, bør samtidig administrering av posakonazol med benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) bare vurderes hvis det er klart nødvendig. Dosejustering av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 bør vurderes (se pkt. 4.5).

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati, tilstand med økt dannelse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), enkelte krampestillende midler (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin

Posakonazolkonsentrasjoner kan reduseres signifikant ved kombinasjon. Samtidig bruk med posakonazol skal derfor unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Gastrointestinal dysfunksjon

Det er begrensede farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig gastrointestinal dysfunksjon (f.eks. alvorlig diaré). Pasienter som har alvorlig diaré eller oppkast bør undersøkes nøye for gjennombruddsinfeksjoner av sopp.

Glukose

Dette legemidlet inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml suspensjon. Pasienter med sjelden glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml suspensjon.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,25 mg benzylalkohol per 5 ml suspensjon. Benzylalkohol kan forårsake anafylaktiske reaksjoner.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder opptil 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml suspensjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

Posakonazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-utstrømning *in vitro*. Hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller indukere (f.eks. rifampicin, rifabutin, enkelte krampestillende legemidler etc.) av disse eliminasjonsveiene kan derfor henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven) av posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende indukere (f.eks. rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Fosamprenavir

Kombinasjonen av fosamprenavir og posakonazol kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av posakonazol. Dersom samtidig administrering er nødvendig anbefales nøye overvåkning av gjennombruddsinfeksjoner av sopp. Gjentatt dosering med fosamprenavir (700 mg to ganger daglig i 10 dager) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig 1. dag, 200 mg to ganger daglig 2. dag og deretter 400 mg to ganger daglig i 8 dager) med henholdsvis 21 % og 23 %. Effekten av posakonazol på nivået av fosamprenavir er ukjent, når fosamprenavir gis sammen med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og fenytoin og lignende indukere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, primidon) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Plasmakonsentrasjonen av posakonazol ($C_{\max}$ og AUC) ble redusert med 39 % når posakonazol ble gitt sammen med cimetidin (400 mg to ganger daglig) pga. redusert absorpsjon som muligens skyldes redusert magesyreproduksjon. Samtidig administrering av posakonazol med H₂-reseptorantagonister bør unngås hvis mulig. Ved administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg daglig) ble det på lignende vis en reduksjon av gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis med 46 % og 32 % sammenlignet med dosering på 400 mg posakonazol alene. Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpehemmere bør unngås hvis mulig.

Mat

Absorpsjonen av posakonazol øker signifikant med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på

takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov. Flere av interaksjonsstudiene ble gjennomført på friske frivillige som får en høyere eksponering av posakonazol sammenlignet med pasienter som får samme dose. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrater hos pasienter kan være litt lavere enn sett hos friske frivillige, og forventes å variere mellom pasienter på grunn av den variable i posakonazoleksponeringen hos pasienter. Effekten av samtidig administrering av posakonazol på plasmanivåer av CYP3A4-substrater kan også variere hos samme pasient, hvis ikke posakonazol administreres med mat på en nøye standardisert måte. Mat har stor effekt på eksponering av posakonazol (se pkt. 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og kinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administrering av posakonazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin er kontraindisert. Samtidig administrering kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider (ergotamin og dihydroergotamin) som kan føre til ergotisme. Samtidig administrering av posakonazol og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posakonazol kan øke plasmanivåene av HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres av CYP3A4 betydelig. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehemmerne skal seponeres under behandling med posakonazol da økte nivåer er blitt assosiert med rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

Posakonazol økte C_{max} og AUC av rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se også avsnittet over om effekten av rifabutin på plasmanivåer av posakonazol). Dersom disse legemidlene gis samtidig, er nøye overvåking av blodtellinger og bivirkninger forbundet med økte rifabutinnivåer (f.eks. uveitt) anbefalt.

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimUSDosen justeres deretter. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger

i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

Hos hjertetransplanterte pasienter på stabile doser av ciklosporin, førte posakonazol mikstur, suspensjon 200 mg daglig til økte konsentrasjoner av ciklosporin, noe som krevde dosereduksjon. I kliniske effektstudier ble det rapportert tilfeller av økte ciklosporinnivåer som medførte alvorlige bivirkninger, inkludert nefrotoksisitet og et dødsfall som følge av leukoencefalopati. Ved start av behandling med posakonazol hos pasienter som allerede får ciklosporin, skal ciklosporindosen reduseres (f.eks. til ca. tre fjerdedeler av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av ciklosporin overvåkes nøye ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazol, og ciklosporindosen tilpasses hvis nødvendig.

Takrolimus

Posakonazol økte C_{max} og AUC av takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvekt enkeltdose) med henholdsvis 121 % og 358 %. Klinisk signifikante interaksjoner som resulterte i sykehusopphold og/eller seponering av posakonazol ble rapportert i kliniske effektstudier. Før oppstart av posakonazolbehandling hos pasienter som allerede får takrolimus, skal takrolimusdosen reduseres (f.eks. til ca. en tredjedel av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av takrolimus kontrolleres nøye under administrering av begge legemidlene og ved seponering av posakonazol. Takrolimusdosen skal tilpasses hvis nødvendig.

Hiv-proteasehemmere

Da hiv-proteasehemmere er CYP3A4-substrater forventes det at posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av disse antiretrovirale midlene. Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir (300 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte C_{max} og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ganger og 3,7 ganger (intervall 1,2 til 26 ganger). Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte C_{max} og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,5 ganger og 2,5 ganger (intervall 0,9 til 4,1 ganger). Tillegg av posakonazol til behandling med atazanavir eller atazanavir pluss ritonavir var forbundet med økte nivåer av bilirubin i plasma. Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til antiretrovirale CYP3A4-substrater anbefales ved samtidig administrering av posakonazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte C_{max} og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkelt dose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Kalsiumkanalblokkere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Hyppig kontroll av bivirkninger og toksisitet forbundet med kalsiumkanalblokkere anbefales ved samtidig administrering med posakonazol. Dosejustering av kalsiumkanalblokkere kan være nødvendig.

Digoksin

Administrering av andre azoler er blitt assosiert med økninger i digoksinnivåer. Posakonazol kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av digoksin, og digoksinnivåer må kontrolleres ved oppstart eller ved seponering av posakonazolbehandling.

Sulfonylurea

Glukosekonsentrasjoner ble redusert i noen friske frivillige da glipizid ble gitt samtidig med posakonazol. Kontroll av glukosekonsentrasjoner er anbefalt hos diabetespasienter.

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9 -ganger og 2,4-ganger (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på bruk av posakonazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen til moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Posakonazol utskilles i melk hosdiegivende rotter (se pkt. 5.3). Utskillelsen av posakonazol i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Amming skal opphøre ved igangsetting av behandling med posakonazol.

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (1,7 ganger regimet med 400 mg to ganger daglig, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos friske frivillige) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (2,2 ganger regimet med 400 mg to ganger daglig). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet m.fl.) som kan påvirke kjøring/bruk av maskiner har blitt rapportert ved bruk av posakonazol. Derfor bør forsiktighet utvises.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2 400 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier, samt ved erfaringer fra bruk etter markedsføring. De hyppigste alvorlige bivirkninger som er rapportert omfatter kvalme, oppkast, diaré, feber og forhøyet bilirubin.

Liste over bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organklasser system er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organsystem og frekvens rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	nøytropeni
Mindre vanlige:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjeldne:	hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	allergisk reaksjon
Sjeldne:	hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer	
Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlige:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi
Mindre vanlige:	kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni
Sjeldne:	cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet
Sjeldne:	diplopi, skotom
Sykdommer i øre og labyrint	
Sjeldne:	svekket hørsel
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi
Sjeldne:	torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerte-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer	
Vanlige:	hypertensjon
Mindre vanlige:	hypotensjon, vaskulitt
Sjeldne:	lungeembolisme, dyp venetrombose

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	hoste, neseblødning, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné
Sjeldne:	pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	kvalme
Vanlige:	oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag
Mindre vanlige:	pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal refluks sykdom, ødem i munn
Sjeldne:	gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT)
Mindre vanlige:	hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon
Sjeldne:	leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhethet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	utslett, kløe
Mindre vanlige:	munnsår, alopesi, dermatitt, erytem, petekkier
Sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin
Sjeldne:	renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	menstruasjonsforstyrrelse
Sjeldne:	brystsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	feber, asteni, fatigue
Mindre vanlige:	ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse
Sjeldne:	tungeødem, ansiktødem
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

* Basert på bivirkninger observert med mikstur, suspensjon, enterotabletter, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon .

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking av posakonazol mikstur, suspensjon etter markedsføring har man sett alvorlig leverskade med fatalt utfall (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utisiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon, 1200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

Posakonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesiell behandling ved eventuell overdosering med posakonazol. Støttebehandling kan overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

Posakonazol hemmer enzymet lanosterol-14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkingsstudie av > 3 000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018, viste 90 % av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales* spp (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsatt følsomhet for posakonazol er identifisert. Den viktigste resistensmekanismen er evne til substitusjoner i målprotein, CYP51.

Epidemiologisk cut-off (ECOFF)-verdier for *Aspergillus*-arter

ECOFF-verdiene for posakonazol, som skiller den ville populasjonstypen fra isolater med ervervet resistens, er bestemt ved EUCAST metodelære.

EUCAST ECOFF-verdier:

- *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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

MIC-verdier fra EUCAST for posakonazol [følsom (S); resistent (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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for andre *Candida*-arter.

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

Bruk av antifungal kombinasjonsbehandling vil ikke nedsette effekten av verken posakonazol eller andre behandlinger, men det er for tiden ingen kliniske bevis for at kombinasjonsbehandling vil gi et økt utbytte.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Et samsvar mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat er sett. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~200. Det er spesielt viktig å prøve å sikre seg at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er smittet med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 angående anbefalte doseregimer og effekten mat har på absorpsjonen).

Klinisk erfaring

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser gitt oralt ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med en sykdom motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ "salvage therapy"-studie (studie 0041). Kliniske resultater ble sammenlignet med de i en ekstern kontrollgruppe tatt ut fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler. Den eksterne kontrollgruppen inkluderte 86 pasienter som fikk tilgjengelig behandling (som over) for det meste på samme tid og samme sted som pasientene behandlet med posakonazol. De fleste aspergillosestilfellene var å betrakte som motstandsdyktige mot tidligere behandling i både posakonazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrollgruppen (79 %).

Som vist i tabell 3, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 3. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

	Posakonazol mikstur, suspensjon	Ekstern kontrollgruppe
Total Respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Resultat i forhold til arter		
Alle er mykologisk bekreftet <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 av 24 pasienter med bevist eller sannsynlig fusariose ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 124 dager og opp til

¹ Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

212 dager. Av 18 pasienter som ikke tolererte eller hadde infeksjoner som var motstandsdyktige mot amfotericin B eller itraconazol, ble syv pasienter klassifiserte som respondere.

Kromoblastmykose/mycetom

9 av 11 pasienter ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 268 dager og opp til 377 dager. Fem av disse pasientene hadde kromoblastmykose på grunn av *Fonsecaea pedrosoi* og 4 hadde mycetom, mest på grunn av *Madurella*-arter.

Koksidoidomykose

11 av 16 pasienter ble tilfredsstillende behandlet (ved avsluttet behandling fullstendig eller delvis bortfall av tegn og symptomer til stede ved baseline) med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 296 dager og opp til 460 dager.

Behandling av azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (OPC)

En randomisert, evaluatorblindet, kontrollert studie ble gjort med hivinfiserte pasienter med azolømfintlig orofaryngeal candidiasis (de fleste av pasientene hadde *C. albicans* isolert ved baseline). Den primære effektvariabelen var klinisk fremgang (definert som helbredelse eller forbedring) etter 14 dagers behandling. Pasientene ble behandlet med posakonazol eller flukonazol mikstur (både posakonazol og flukonazol ble gitt som følger: 100 mg to ganger daglig i én dag, deretter 100 mg én gang daglig i 13 dager).

Den kliniske responsen fra ovenstående studie vises i tabell 4 under. Posakonazol viste seg ikke dårligere enn flukonazol med hensyn til klinisk fremgang ved dag 14 og 4 uker etter avsluttet behandling.

Tabell 4. Klinisk fremgang ved orofaryngeal candidiasis

Endepunkt	Posakonazol	Flukonazol
Klinisk fremgang ved dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk fremgang 4 uker etter avsluttet behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk fremgang var definert som antall tilfeller med en klinisk respons (helbredelse eller bedring) delt med totalt antall tilfeller kvalifisert for analyse.

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner (IFIs) (studie 316 og 1899)

To randomiserte, kontrollerte profylaksestudier ble gjort blant pasienter med høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblind studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til alloge mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde Akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itraconazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoksisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itraconazol.

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 5 og 6 for resultater fra begge studier. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasienter som fikk posakonazolprofylakse sammenlignet med kontrollpasienter.

Tabell 5. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a	P-verdi
Andel (%) av pasienter med bekreftede/mulige IFIs			
Behandlingsperiode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Bestemt tidsperiode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

Tabell 6. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a
Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose		
Behandlingsperiode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Bestemt tidsperiode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

I studie 1899 ble det observert en signifikant nedgang i alle dødsårsaker i favør av posakonazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Basert på Kaplan-Meier-estimer var sannsynligheten for å overleve opp til dag 100 etter randomisering signifikant høyere for mottakere av posakonazol. Denne overlevelsesfordelen kom frem når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker (p= 0,0354) og IFI-relaterte dødsfall (p= 0,0209).

I studie 316 var total dødelighet lik (POS, 25 %; FLU, 28 %); imidlertid var andelen IFI-relaterte dødstilfeller signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; p= 0,0413).

Pediatrisk populasjon

Ingen dose med posakonazol mikstur, suspensjon kan anbefales til barn. Imidlertid er sikkerhet og effekt av andre formuleringer av posakonazol (Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon,

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske) etablert hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Se preparatomtalene for ytterligere informasjon.

Evaluerings av elektrokardiogram

Flere tidsavpassende EKG-er ble samlet over en periode på 12 timer før og under administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig med fettriikt måltid) fra 173 friske frivillige menn og kvinner fra 18 til 85 år. Ingen klinisk relevante endringer i gjennomsnittlig QTc (Fridericia)-intervall fra baseline ble sett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Posakonazol absorberes med en median t_{max} på 3 timer (gitt med måltid). Farmakokinetikken til posakonazol er lineær ved enkel og flerdoseadministrering opp til 800 mg når det tas sammen med et fettriikt måltid. Ingen ytterligere økning i eksponering ble sett når doser over 800 mg daglig ble gitt til pasienter og friske frivillige. I fastende tilstand økte AUC mindre i forhold til doser over 200 mg. Hos fastende friske frivillige viste det seg at eksponeringen av posakonazol økte 2,6 ganger ved å dele den totale daglige dosen (800 mg) til 200 mg fire ganger daglig sammenlignet med 400 mg to ganger daglig.

Effekten av mat på oral absorpsjon hos friske frivillige

Absorpsjonen av posakonazol økte signifikant da posakonazol 400 mg (én gang daglig) ble administrert under og rett etter konsumering av et fettriikt måltid (~ 50 gram fett) sammenlignet med administrering før et måltid; C_{max} og AUC økte med henholdsvis ca. 330 % og 360 %. AUC av posakonazol er: 4 ganger større når det gis med et fettriikt måltid (~ 50 gram fett) og ca. 2,6 ganger større når det gis sammen med et måltid med lavt fettinnhold eller næringsdrikk (14 gram fett) sammenlignet med fastende tilstand (se pkt. 4.2 og 4.5).

Distribusjon

Posakonazol absorberes og elimineres sakte og har et stort tilsynelatende distribusjonsvolum (1 774 liter), og har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter og konsentrasjonen av disse endres mest sannsynlig ikke av hemmere av CYP450-enzymene. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450-medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen.

Eliminasjon

Posakonazol elimineres sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timer (fra 20 til 66 timer). Etter administrering av ^{14}C -posakonazol, ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Steady state oppnås etter 7 til 10 dager med flerdoseadministrering.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

Etter administrering av 800 mg posakonazol per dag som delt dose for behandling av invasive soppinfeksjoner, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i plasma hos 12 pasienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) lik konsentrasjonen hos 194 pasienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). I profylaksestudiene hos ti ungdommer (13-17 år) var gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) av posakonazol ved steady state sammenlignbar med C_{av} hos voksne (≥ 18 år). I en studie hos 136 nøytrone pediatrike pasienter i alderen 11 måneder – 17 år, som ble behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon i doser på opptil 18 mg/kg/dag fordelt på 3 doser daglig, oppnådde omtrent 50 % det prespesifiserte målet (gjennomsnittlig konsentrasjon [C_{av}] mellom 500 ng/ml – 2 500 ng/ml på Dag 7). Eksponeringene

tenderte generelt til å være høyere hos eldre pasienter (7 til < 18 år) enn hos yngre pasienter (2 til < 7 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

En økning i $C_{\max}$ (26 %) og AUC (29 %) ble sett hos eldre pasienter (24 pasienter ≥ 65 år) sammenlignet med yngre pasienter (24 pasienter 18-45 år). Likevel, i kliniske effektstudier var sikkerhetsprofilen for posakonazol lik for unge og eldre pasienter.

Etnisitet

Det var en liten reduksjon (16 %) i AUC og $C_{\max}$ av posakonazol mikstur, suspensjon hos pasienter med afrikansk opprinnelse i forhold til kaukasiske pasienter. Sikkerhetsprofilen til posakonazol mellom pasienter med afrikansk opprinnelse og kaukasiske pasienter var likevel lik.

Vekt

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at posakonazol clearance er relatert til vekt. Hos pasienter > 120 kg reduseres C_{av} med 25 % og hos pasienter < 50 kg økes C_{av} med 19 %.

Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier mer enn 120 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6-ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksisitetstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie hos rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved systemisk eksponering 4,6 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 1,4 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mm-Hg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 1,4 ganger og 4,6 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesisen.

Posakonazol var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karsinogenitetstudier indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 80
Simetikon
Natriumbenzoat (E211)
Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Glyserol
Xantangummi
Flytende glukose
Titandioksid (E171)
Kunstig kirsebærsmak som inneholder benzylalkohol og propylenglykol (E1520)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år

Etter første åpning av flasken: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

105 ml mikstur, suspensjon i en flaske (ravgult glass type IV) lukket med en barnesikker plastkork (polypropylen) og en måleskje (polystyren) med 2 graderinger: 2,5 ml og 5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 100 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 100 mg posakonazol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett (tablett)

Gul, kapselformet tablett som er 17,5 mm lang, preget med "100" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil enterotabletter er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose;

Noxafil enterotabletter er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos barn over 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itrakonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B;
- Kromoblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererer itrakonazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene.

Motstandsdyktighet er definert som progresjon av infeksjon eller mangel på bedring etter minimum 7 dager med terapeutiske doser av effektiv soppbehandling.

Noxafil enterotabletter er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos barn over 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Pasienter som får remisjons-induksjons kjemoterapi for akutt myelogen leukemi (AML) eller for myelodysplastisk syndrom (MDS) som forventes å resultere i vedvarende nøytropeni og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner;
- Mottakere av hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) som gjennomgår høydose immunsuppressiv behandling for transplantat-mot-vert-reaksjon og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Se preparatomtalen for Noxafil mikstur, suspensjon for behandling av orofaryngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av en lege med erfaring fra behandling av soppinfeksjoner eller fra støttebehandling av høyrisikopasienter hvor posakonazol er indisert som profylakse.

Noxafil tabletter og Noxafil mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre

Tabletter bør ikke brukes om hverandre med mikstur, suspensjon på grunn av ulikheter i doseringsfrekvens, administrering sammen med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon mellom de to formuleringene. Spesifikke doseringsanbefalinger for hver av formuleringene bør derfor følges.

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig som 40 mg/ml mikstur, suspensjon, 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Noxafil tabletter gir generelt høyere eksponering av legemidlet i plasma enn Noxafil mikstur, suspensjon gitt både under måltid og fastende. Derfor er tabletter foretrukket formulering for å optimalisere plasmakonsentrasjoner.

Anbefalt dose hos pediatriske pasienter fra 2 år som veier mer enn 40 kg og til voksne er vist i tabell 1.

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon anbefales til oral bruk hos pediatriske pasienter barn fra 2 år og eldre som veier 40 kg eller mindre. For ytterligere doseringsinformasjon se preparatomtalen for enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

Tabell 1. Anbefalt dose hos barn fra 2 år som veier mer enn 40 kg og voksne etter indikasjon

Indikasjon	Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2)
Behandling av invasiv aspergillose (kun hos voksne)	Startdose på 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter eller 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) en gang daglig. Hver tablett dose kan tas uten hensyn til matinntak. Anbefalt total varighet av behandlingen er 6-12 uker. Bytte mellom intravenøs og oral administrering er hensiktsmessig når det er klinisk indisert.
Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling	Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) 1 gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorligheten av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.
Profylakse mot invasive soppinfeksjoner	Startdose 300 mg (tre 100 mg tabletter) 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) 1 gang daglig. Hver dose kan tas uavhengig av måltid. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytropeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøytropeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøtrophile er kommet over 500 celler per mm ³ .

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å ha effekt på farmakokinetikken til posakonazol og ingen dosejustering er anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data angående effekten av nedsatt leverfunksjon (inkludert kronisk leversykdom Child-Pugh klassifisering C) på farmakokinetikken til posakonazol, viser en økning i plasmaeksponering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, men indikerer ikke at dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er anbefalt å utvise forsiktighet på grunn av risikoen for økt plasmaeksponering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol hos barn under 2 år er ikke blitt fastslått. Ingen kliniske data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Noxafil enterotabletter kan tas med eller utenom måltid (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin eller kinidin, siden dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det finnes ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre azol-soppmidler. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Leverreaksjoner (f.eks. lett til moderat økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) er blitt rapportert i løpet av behandling med posakonazol. Forhøyede leverfunksjonstester var generelt reversible ved seponering av behandling og i noen tilfeller normaliserte disse testene seg uten avbrudd i behandlingen. Mer alvorlige leverreaksjoner med fatal utgang er sjelden rapportert.

Posakonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av begrenset klinisk erfaring og muligheten for at plasmanivåer av posakonazol kan være høyere hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

Leverfunksjonstester bør evalueres ved oppstart og under behandling med posakonazol. Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonstester i løpet av behandlingen med posakonazol skal kontrolleres rutinemessig for utvikling av en mer alvorlig leverskade. Pasientoppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjon (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av posakonazol skal vurderes dersom kliniske tegn og symptomer samsvarer med utvikling av leversykdom.

QTc-forlengelse

Noen azoler er blitt forbundet med forlenget QTc-intervall. posakonazol må ikke gis sammen med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som man vet forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posakonazol skal gis med forsiktighet til pasienter med proarytmiske tilstander som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse

- Kardiomyopati, spesielt ved forekomst av hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av legemidler som man vet forlenger QTc-intervallet (andre enn de nevnt under pkt. 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt de som involverer kalium-, magnesium- eller kalsiumnivåer, skal overvåkes og korrigeres om nødvendig før og under posakonazolbehandling.

Legemiddelinteraksjoner

Posakonazol er en CYP3A4-hemmer og skal kun brukes i spesielle tilfeller under behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

På grunn av risikoen for forlenget sedasjon og mulig respiratorisk hemming, bør samtidig administrering av posakonazol med benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) bare vurderes hvis det er klart nødvendig. Dosejustering av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 bør vurderes (se pkt. 4.5).

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati, tilstand med økt dannelse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), enkelte krampestillende midler (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) og efavirenz

Posakonazolkonsentrasjoner kan reduseres signifikant ved kombinasjon. Samtidig bruk med posakonazol skal derfor unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Eksposering i plasma

Plasmakonsentrasjonen av posakonazol er generelt høyere etter administrering av posakonazol tabletter enn ved posakonazol mikstur, suspensjon. Plasmakonsentrasjonen av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan hos noen pasienter øke over tid (se pkt. 5.2).

Gastrointestinal dysfunksjon

Det er begrensede farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig gastrointestinal dysfunksjon (f.eks. alvorlig diaré). Pasienter som har alvorlig diaré eller oppkast bør undersøkes nøye for gjennombruddsinfeksjoner av sopp.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

Posakonazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2-enzym) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-utstrømning *in vitro*. Hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller indukere (f.eks. rifampicin, rifabutin, enkelte krampestillende legemidler etc.) av disse eliminasjonsveiene kan derfor henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven) av posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende indusere (f.eks. rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Fosamprenavir

Kombinasjonen av fosamprenavir og posakonazol kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av posakonazol. Dersom samtidig administrering er nødvendig anbefales nøye overvåkning av gjennombruddsinfeksjoner av sopp. Gjentatt dosering med fosamprenavir (700 mg to ganger daglig i 10 dager) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig 1. dag, 200 mg to ganger daglig 2. dag og deretter 400 mg to ganger daglig i 8 dager) med henholdsvis 21 % og 23 %. Effekten av posakonazol på nivået av fosamprenavir er ukjent, når fosamprenavir gis sammen med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og fenytoin og lignende indusere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, primidon) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Ingen klinisk relevante effekter ble observert når posakonazol tabletter ble brukt samtidig med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere. Det er ikke nødvendig med dosejustering av posakonazol tabletter ved samtidig administrering med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere.

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov. Flere av interaksjonsstudiene ble gjennomført på friske frivillige som får en høyere eksponering av posakonazol sammenlignet med pasienter som får samme dose. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrater hos pasienter kan være litt lavere enn sett hos friske frivillige, og forventes å variere mellom pasienter på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Effekten av samtidig administrering av posakonazol på plasmanivåer av CYP3A4-substrater kan også variere hos samme pasient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og kinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administrering av posakonazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin er kontraindisert. Samtidig administrering kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider (ergotamin og dihydroergotamin) som kan føre til ergotisme. Samtidig administrering av posakonazol og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posakonazol kan øke plasmanivåene av HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres av CYP3A4 betydelig. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehemmerne skal seponeres under behandling med posakonazol da økte nivåer er blitt assosiert med rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

Posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC av rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se også avsnittet over om effekten av rifabutin på plasmanivåer av posakonazol). Dersom disse legemidlene gis samtidig, er nøye overvåking av blodtellinger og bivirkninger forbundet med økte rifabutinnivåer (f.eks. uveitt) anbefalt.

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC av sirolimus (2 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som unngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimusdosen justeres tilsvarende. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

Hos hjertetransplanterte pasienter på stabile doser av ciklosporin, førte posakonazol mikstur, suspensjon 200 mg daglig til økte konsentrasjoner av ciklosporin, noe som krevde dosereduksjon. I kliniske effektstudier ble det rapportert tilfeller av økte ciklosporinnivåer som medførte alvorlige bivirkninger, inkludert nefrotoksisitet og et dødsfall som følge av levkoencefalopati. Ved start av behandling med posakonazol hos pasienter som allerede får ciklosporin, skal ciklosporindosen reduseres (f.eks. til ca. tre fjerdedeler av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av ciklosporin overvåkes nøye ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazol, og ciklosporindosen tilpasses hvis nødvendig.

Takrolimus

Posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC av takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvekt enkeltdose) med henholdsvis 121 % og 358 %. Klinisk signifikante interaksjoner som resulterte i sykehusopphold og/eller seponering av posakonazol ble rapportert i kliniske effektstudier. Ved oppstart av posakonazolbehandling hos pasienter som allerede får takrolimus, skal takrolimusdosen reduseres (f.eks. til ca. en tredjedel av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av takrolimus kontrolleres nøye under samtidig administrering av begge legemidlene og ved seponering av posakonazol. Takrolimusdosen skal tilpasses hvis nødvendig.

Hiv-proteasehemmere

Da hiv-proteasehemmere er CYP3A4-substrater forventes det at posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av disse antiretrovirale midlene. Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir (300 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ganger og 3,7 ganger (intervall 1,2 til 26 ganger). Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,5 ganger og 2,5 ganger (intervall 0,9 til 4,1 ganger). Tillegg av posakonazol til behandling med atazanavir eller atazanavir pluss ritonavir var forbundet med økte nivåer av bilirubin i plasma. Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til antiretrovirale CYP3A4-substrater anbefales ved samtidig administrering av posakonazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon, (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte $C_{\max}$ og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte $C_{\max}$ og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkeltdose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Kalsiumkanalblokkere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Hyppig kontroll av bivirkninger og toksisitet forbundet med kalsiumkanalblokkere anbefales ved samtidig administrering med posakonazol. Dosejustering av kalsiumkanalblokkere kan være nødvendig.

Digoksin

Administrering av andre azoler er blitt assosiert med økninger i digoksinnivåer. Posakonazol kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av digoksin, og digoksinnivåer må kontrolleres ved oppstart eller ved seponering av posakonazolbehandling.

Sulfonylhurea

Glukosekonsentrasjoner ble redusert i noen friske frivillige da glipizid ble gitt samtidig med posakonazol. Kontroll av glukosekonsentrasjoner er anbefalt hos diabetespasienter.

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9 -ganger og 2,4-ganger (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på bruk av posakonazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen til moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Posakonazol utskilles i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Utskillelsen av posakonazol i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Amming skal opphøre ved igangsetting av behandling med posakonazol.

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (3,4 ganger regimet med 300 mg tablett, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (2,6 ganger regimet med 300 mg tablett, basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet m.fl.) som kan påvirke kjøring/bruk av maskiner har blitt rapportert ved bruk av posakonazol. Derfor bør forsiktighet utvises.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata er hovedsakelig fra studier med mikstur, suspensjon.

Sikkerheten til posakonazol oral suspensjon er vurdert hos > 2 400 pasienter og friske frivillige som er registrert i kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføringstillatelse. De hyppigst rapporterte alvorlige relaterte bivirkningene inkluderte kvalme, oppkast, diaré, feber og økt bilirubin.

Posaconazol tabletter

Sikkerheten til posakonazol tabletter har blitt vurdert hos 104 friske frivillige og 230 pasienter som er registrert i en klinisk studie av antifungal profylakse.

Sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og posakonazol tabletter er vurdert hos 288 pasienter som er registrert i en klinisk studie av aspergillose, hvorav 161 pasienter fikk konsentratet til infusjonsvæske, og 127 pasienter som fikk tablettformuleringen.

Tablettformuleringen ble kun undersøkt hos pasienter med AML og MDS, og hos pasienter etter HSCT med, eller med risiko for, transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD). Maksimal varighet av eksponering for tablettformuleringen var kortere enn for mikstur, suspensjon. Eksponering i plasma var høyere for tablettformuleringen enn observert for mikstur, suspensjon.

Sikkerheten til posakonazol tabletter er vurdert hos 230 pasienter som har deltatt i den pivotale kliniske studien. Pasienter ble inkludert i en ikke-sammenlignbar farmakokinetisk- og sikkerhetsstudie for posakonazol tabletter ved antifungal profylaktisk bruk. Pasienter var immunkompromitterte med underliggende tilstander, inkludert hematologisk malignitet, nøytropeni etter kjemoterapi, GVHD og post-HSCT. Behandling med posakonazol ble gitt med en median varighet på 28 dager. Tjue pasienter mottok en daglig dose på 200 mg og 210 pasienter mottok en daglig dose på 300 mg (etter dosering to ganger daglig på dag 1 i hver kohort).

Sikkerheten til posakonazol tabletter og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ble også undersøkt i en kontrollert studie av behandling av invasiv aspergillose. Den maksimale varigheten av invasiv aspergillosebehandling var lik den som ble studert med oral suspensjon i «salvage therapy» og var lenger enn profylaktisk behandling med tabletter eller konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Liste over bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organklasser system er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organsystem og frekvens rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	nøytropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige: Sjeldne:	allergisk reaksjon hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige: Mindre vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope
Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne:	svekket hørsel

Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerter-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	hoste, neseblødning, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	utslett, kløe munnsår, alopesi, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige:	ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	menstruasjonsforstyrrelse brystsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	feber, asteni, fatigue ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem
Undersøkelser Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

* Basert på bivirkninger observert med mikstur, suspensjon, enterotabletter, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

[§] Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking av posakonazol mikstur, suspensjon, etter markedsføring har man sett alvorlig leverskade med fatalt utfall (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdose av posakonazol tabletter.

I kliniske studier har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1 600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utilstekt overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon, 1 200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

Posakonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesiell behandling ved eventuell overdosering med posakonazol. Støttebehandling kan overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

Posakonazol hemmer enzymet lanosterol-14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkingsstudie av > 3 000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018, viste 90 % av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales spp* (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum* / *S. boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatiditt* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsatt følsomhet for posakonazol er identifisert. Den viktigste resistensmekanismen er evne til substitusjoner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologisk cut-off (ECOFF)-verdier for *Aspergillus spp*

ECOFF-verdiene for posakonazol, som skiller den ville populasjonstypen fra isolater med ervervet resistens, er bestemt ved EUCAST metodelære.

EUCAST ECOFF-verdier:

- *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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

MIC-verdier fra EUCAST for posakonazol [følsom (S); resistent (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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for andre *Candida*-arter.

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

Bruk av antifungal kombinasjonsbehandling vil ikke nedsette effekten av verken posakonazol eller andre behandlinger, men det er for tiden ingen kliniske bevis for at kombinasjonsbehandling vil gi et økt utbytte.

Klinisk erfaring

Oppsummering av studie av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tablett mot invasiv aspergillose

Sikkerheten og effekten av posakonazol-behandling hos pasienter med invasiv aspergillose ble evaluert i en dobbeltblind kontrollert studie (studie 69) av 575 pasienter med påvist, sannsynlig eller mulig invasiv soppinfeksjon i henhold til EORTC/MSG-kriterier.

Pasientene ble behandlet med posakonazol (n=288) konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tablett gitt i en dose på 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1). Pasientene det ble sammenlignet med, fikk behandling med vorikonazol (n=287) gitt intravenøst i en dose på 6 mg/kg to ganger daglig på dag 1, fulgt av 4 mg/kg to ganger daglig, eller oralt i en dose på 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg to ganger daglig. Median varighet av behandling var 67 dager (posakonazol) og 64 dager (vorikonazol).

I «intent-to-treat» (ITT) populasjonen (alle pasientene som fikk minst en dose studielegemiddel), fikk 288 pasienter posakonazol og 287 pasienter fikk vorikonazol. Det fullstendige analysesettet (FAS-populasjonen) er en undergruppe av alle deltagerne i ITT -populasjonen. FAS-populasjonen ble klassifisert av en uavhengig vurdering som påvist eller sannsynlig invasive aspergillose: 163 personer for posakonazol og 171 pasienter for vorikonazol. Total dødelighet og global klinisk respons i disse to populasjonene er presentert i henholdsvis tabell 3 og 4.

Tabell 3. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: total dødelighet til og med dag 42, og dag 84, i intention-to-treat (ITT) og FAS-populasjonene

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

	Posakonazol		Vorikonazol		
Populasjon	N	(%)	N	(%)	Differanse* (95 % KI)
pasienter ved dag 42					
Dødelighet hos FAS pasienter ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)
* Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet / dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsordning.					

Tabell 4. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: global klinisk response uke 6, fullstendig analysesett populasjon

	Posakonazol		Vorikonazol		
Populasjon	N	Suksess (%)	N	Suksess (%)	Differanse* (95 % KI)
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 101)
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 6	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)
* Vellykket global klinisk respons ble definert som overlevelse med en delvis eller fullstendig respons Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet/dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsplan..					

Oppsummering av "bridging"-studie med posakonazol tablett

Studie 5615 var en ikke-komparativ multisenterstudie utført for å evaluere farmakokinetiske egenskaper, sikkerhet og toleranse av posakonazol tablett. Studie 5615 ble gjennomført i en tilsvarende pasientpopulasjon som tidligere ble studert i det pivotale kliniske programmet for posakonazol mikstur, suspensjon. Farmakokinetiske- og sikkerhetsdata fra studie 5615 ble overført til allerede tilgjengelige data (inkludert effektdata) for mikstur, suspensjon.

Populasjonen inkluderte: 1) pasienter med AML eller MDS som nylig hadde fått kjemoterapi og som hadde utviklet eller ble forventet å utvikle betydelig nøyropeni, eller 2) pasienter som hadde gjennomgått en HSCT og som fikk immunsuppressiv behandling til forebygging eller behandling av GVHD. To ulike doseringsgrupper ble evaluert: 200 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg én gang daglig (Del IA) og 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang daglig (Del 1B og Del 2).

En rekke med farmakokinetiske (PK) prøver ble samlet inn på dag 1 og ved steady state på dag 8 for alle pasienter fra Del 1 og en undergruppe av pasienter fra Del 2. For en større pasientpopulasjon ble for øvrig spredte PK-prøver samlet over flere dager ved steady state før neste dose (C_{min}). Basert på gjennomsnittlig C_{min} -konsentrasjon, kunne forventet gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) beregnes for 186 pasienter med dosering på 300 mg. PK-analyse hos pasienter med C_{av} viste at 81 % av pasientene som fikk behandling med 300 mg én gang daglig, oppnådde forventet C_{av} på mellom 500-2 500 ng/ml ved steady state. En pasient (< 1 %) hadde forventet C_{av} på under 500 ng/ml og 19 % av pasientene hadde forventet C_{av} på over 2 500 ng/ml. Pasientene oppnådde en gjennomsnittlig forventet C_{av} på 1 970 ng/ml ved steady state.

En sammenligning av pasienteksponering (C_{av}) etter administrering av posakonazol tablett og posakonazol mikstur, suspensjon ved terapeutiske doser er fremstilt som kvartil analyse i tabell 5. Eksponering etter administrering av tablett er generelt høyere, men overlappende, med eksponering etter administrering av posakonazol mikstur, suspensjon.

Tabell 5. C_{av} kvartil analyse for pivotale pasientstudier med posakonazol tablett og mikstur, suspensjon

	Posakonazol tablett	Posakonazol mikstur, suspensjon		
	Profylakse ved AML og HSCT studie 5615	Profylakse ved GVHD studie 316	Profylakse ved nøyтроpeni studie 1899	Behandling - invasiv aspergillose studie 0041
	300 mg én gang daglig (dag 1 300 mg to ganger daglig)*	200 mg tre ganger daglig	200 mg tre ganger daglig	200 mg fire ganger daglig (innlagt på sykehus) så 400 mg to ganger daglig
Kvartil	pC _{av} område (ng/ml)	C _{av} område (ng/ml)	C _{av} område (ng/ml)	C _{av} område (ng/ml)
Q1	442-1 223	22-557	90-322	55-277
Q2	1 240-1 710	557-915	322-490	290-544
Q3	1 719-2 291	915-1 563	490-734	550-861
Q4	2 304-9 523	1 563-3 650	734-2 200	877-2 010
pC _{av} : forventet C _{av} . C _{av} = gjennomsnittlig konsentrasjon målt ved steady state. *20 pasienter fikk 200 mg én gang daglig (200 mg to ganger daglig på dag 1).				

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser gitt oralt ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med en sykdom motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ "salvage therapy"-studie (studie 0041). Kliniske resultater ble sammenlignet med de i en ekstern kontrollgruppe tatt ut fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler. Den eksterne kontrollgruppen inkluderte 86 pasienter som fikk tilgjengelig behandling (som over) for det meste på samme tid og samme sted som pasientene behandlet med posakonazol. De fleste aspergillosetilfellene var å betrakte som motstandsdyktige mot tidligere behandling i både posakonazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrollgruppen (79 %).

Som vist i tabell 6, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 6. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

	Posakonazol mikstur, suspensjon		Ekstern kontrollgruppe	
Total Respons	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Resultat i forhold til arter				
Alle er mykologisk bekreftet				
<i>Aspergillus</i> spp. ²	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

² Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

Fusarium spp.

11 av 24 pasienter med bevist eller sannsynlig fusariose ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 124 dager og opp til 212 dager. Av 18 pasienter som ikke tolererte eller hadde infeksjoner som var motstandsdyktige mot amfotericin B eller itraconazol, ble syv pasienter klassifiserte som respondere.

Kromoblastmykose/mycetom

9 av 11 pasienter ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 268 dager og opp til 377 dager. Fem av disse pasientene hadde kromoblastmykose på grunn av *Fonsecaea pedrosoi* og 4 hadde mycetom, mest på grunn av *Madurella*-arter.

Koksidoidomykose

11 av 16 pasienter ble tilfredsstillende behandlet (ved avsluttet behandling fullstendig eller delvis bortfall av tegn og symptomer til stede ved baseline) med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 296 dager og opp til 460 dager.

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner (IFIs) (studie 316 og 1899)

To randomiserte, kontrollerte profylaksestudier ble gjort blant pasienter med høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblind studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til allogene mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde Akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itraconazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itraconazol.

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 7 og 8 for resultater fra begge studier. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasienter som fikk posakonazolprofylakse sammenlignet med kontrollpasienter.

Tabell 7. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a	P-verdi
Andel (%) av pasienter med bekreftede/mulige IFIs			
Behandlingsperiode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Bestemt tidsperiode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

Tabell 8. Resultat fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a
Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose		
Behandlingsperiode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Bestemt tidsperiode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

I studie 1899 ble det observert en signifikant nedgang i alle dødsårsaker i favør av posakonazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Basert på Kaplan-Meier-estimer var sannsynligheten for å overleve opp til dag 100 etter randomisering signifikant høyere for mottakere av posakonazol. Denne overlevelsesfordelen kom frem når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker (p= 0,0354) og IFI-relaterte dødsfall (p = 0,0209).

I studie 316 var total dødelighet lik (POS, 25 %; FLU, 28 %); imidlertid var andelen IFI-relaterte dødstilfeller signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; P= 0,0413).

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med bruk av posakonazol tabletter hos barn.

Tre pasienter i alderen 14-17 år ble behandlet med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tablett 300 mg/dag (to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av QD deretter) i studien av invasiv aspergillosebehandling.

Sikkerhet og effekt av posakonazol (Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon; Noxafil konsentrat til infusjonsvæske) er fastslått hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Bruk av posakonazol i

disse aldersgruppene støttes av data fra adekvate og velkontrollerte studier av posakonazol hos voksne, og farmakokinetiske data og sikkerhetsdata fra pediatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetssignaler knyttet til bruk av posakonazol hos barn ble identifisert i pediatriske studier (se pkt. 4.8).

Sikkerhet og effekt av Noxafil hos barn under 2 år er ikke blitt fastslått.

Ingen data er tilgjengelig.

Evaluerings av elektrokardiogram

Flere tidsavpassende EKG-er ble samlet over en periode på 12 timer før og under administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig med fettrikt måltid) fra 173 friske frivillige menn og kvinner fra 18 til 85 år. Ingen klinisk relevante endringer i gjennomsnittlig QTc (Fridericia)-intervall fra baseline ble sett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er sett en sammenheng mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~200. Det er spesielt viktig å tilstrebe at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er infisert med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for anbefalte doseringsregimer).

Absorpsjon

Posakonazol tabletter absorberes med en median T_{max} på 4-5 timer og viser doseproposjonal farmakokinetikk etter enkel og flerdoseadministrering opp til 300 mg.

Etter administrering av enkeltdose på 300 mg posakonazol tabletter etter et fettrikt måltid hos friske frivillige, var $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max} høyere sammenlignet med administrering i fastende tilstand (51 % og 16 % for henholdsvis $AUC_{0-72 \text{ timer}}$ og C_{max}). Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell, økes posakonazol C_{av} 20 % når behandlingen gis sammen med et måltid sammenlignet med fastende tilstand.

Plasmakonsentrasjon av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan hos noen pasienter øke over tid. Bakgrunnen for denne tidsavhengigheten er ikke fullstendig kjent.

Distribusjon

Etter administrering av tabletter, har posakonazol et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum på 394 l (42 %), i området mellom 294-583 l i studiene med friske frivillige.

Posakonazol har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter og konsentrasjonen av disse endres mest sannsynlig ikke av hemmere av CYP450-enzymene. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450-medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen.

Eliminasjon

Etter administrering av tabletter, elimineres posakonazol sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timer (fra 26 til 31 timer) og en gjennomsnittlig tilsynelatende clearance i området fra 7,5-11 liter/time. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol, ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Plasmakonsentrasjon

ved steady state oppnås ved 300 mg dose på dag 6 (én gang daglig etter to ganger daglig startdose på dag 1).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell som evaluerte farmakokinetikken for posakonazol, posakonazol konsentrasjoner ved steady state beregnet hos pasienter som fikk posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg en gang daglig etter to ganger daglig på dag 1 til behandling av invasiv aspergillose og profylakse av invasive soppinfeksjoner.

Tabell 9. Populasjons beregnet median (10. persentil, 90. persentil) posakonazol steady state plasmakonsentrasjoner hos pasienter etter administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1)

Regime	Populasjon	C _{av} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
Tablett- (fastende)	Profylakse	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Behandling av invasiv aspergillose	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Profylakse	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Behandling av invasiv aspergillose	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av posakonazol hos pasienter antyder at rase, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og sykdom (profylakse eller behandling) ikke har noen klinisk betydning på farmakokinetikken til posakonazol.

Barn (< 18 år)

Det er begrenset (n=3) erfaring med posakonazol tabletter hos pediatriske pasienter. Farmakokinetikken til posakonazol mikstur, suspensjon er evaluert hos pediatriske pasienter. Etter administrering av 800 mg posakonazol mikstur, suspensjon per dag som delt dose for behandling av invasive soppinfeksjoner, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i plasma hos 12 pasienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) lik konsentrasjonen hos 194 pasienter i alderen 18-64 år (817 ng/ml). Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige hos barn yngre enn 8 år. I profylaksestudiene hos ti ungdommer (13-17 år) var gjennomsnittlig konsentrasjon ved steady state (C_{av}) av posakonazol sammenlignbar med C_{av} hos voksne (≥ 18 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

Ingen generell forskjell ble sett i sikkerhetsprofilen til eldre pasienter og yngre pasienter.

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til alder. Posaconazole C_{av} er generelt sammenlignbart mellom unge og eldre pasienter (≥ 65 år); imidlertid øker C_{av} med 11 % hos svært gamle (≥ 80 år). Det foreslås derfor å følge nøye med på eldre pasienter (≥ 80 år) for bivirkninger.

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos unge og eldre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskjeller basert på alder anses ikke å være klinisk relevante; derfor er ingen dosejustering nødvendig.

Etnisitet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om posakonazol tabletter for ulike etnisiteter.

Det var en liten reduksjon (16 %) i AUC og $C_{\max}$ av posakonazol mikstur, suspensjon, hos pasienter med afrikansk opprinnelse i forhold til kaukasiske pasienter. Sikkerhetsprofilen til posakonazol mellom pasienter med afrikansk opprinnelse og kaukasiske pasienter var likevel lik.

Vekt

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til vekt. Hos pasienter > 120 kg reduseres C_{av} med 25 % og hos pasienter < 50 kg økes C_{av} med 19 %. Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier mer enn 120 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter, men en spesifikk studie med posakonazol tabletter er ikke gjennomført.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon, til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6-ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol tabletter, men en spesifikk studie med posakonazol tabletter er ikke gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetsstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetsstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksitetsstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie med rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved maksimal plasmakonsentrasjon 8,5 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 2,1 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mm-Hg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 2,1 ganger og 8,5 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karsinogenitetstudier indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

I en preklinisk studie med intravenøs administrering av posakonazol til svært unge hunder (dosert fra 2-8 ukers alder) ble det observert en økning i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med dyr i kontrollgruppen. Det ble ikke observert noen forskjell i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse mellom kontroller og behandlede dyr etter den påfølgende 5 måneders behandlingsfrie perioden. Hos hunder med dette funnet var det ingen nevrologiske, atferdsmessige eller utviklingsmessige abnormiteter. Hverken ved oral administrering av posakonazol til unge hunder (4 dager til 9 måneder gamle) eller intravenøs administrering av posakonazol til unge hunder (10 uker til 23 uker) ble det sett lignende hjernefunn. Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose (E463)
Silika til dental bruk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettedrasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Noxafil 100 mg enterotabletter er pakket i blisterbrett av polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoroetylenlaminat med gjennomtrykksfolie i aluminium.

Noxafil enterotabletter er pakket i blisterbrett som leveres i esker med 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 300 mg posakonazol.

Hver ml inneholder 18 mg posakonazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 462 mg (20 mmol) natrium.

Hvert hetteglass inneholder 6 680 mg syklodekstrin (som Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs til gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose;

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos voksne og barn fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller itraconazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tolererer amfotericin B;
- Kromblastmykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itraconazol eller hos pasienter som ikke tolererer itraconazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene.

Motstandsdyktighet er definert som progresjon av infeksjon eller mangel på bedring etter minimum 7 dager med terapeutiske doser av effektiv soppbehandling.

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er også indisert som profylakse ved invasive soppinfeksjoner hos følgende voksne og barn fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Pasienter som får remisjons-induksjons kjemoterapi for akutt myelogen leukemi (AML) eller for myelodysplastisk syndrom (MDS) som forventes å resultere i vedvarende nøyтроpeni og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner;
- Mottakere av hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) som gjennomgår høydose immunsuppressiv behandling for transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD) og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Se preparatomtalen for Noxafil mikstur, suspensjon for behandling av orofaryngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av en lege med erfaring fra behandling av soppinfeksjoner eller fra støttebehandling av høyrisikopasienter hvor posakonazol er indisert som profylakse.

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig for oral administrering (Noxafil 100 mg enterotabletter, 40 mg/ml mikstur, suspensjon og 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon). Overgang til oral administrering er anbefalt så snart pasientens tilstand tillater det (se pkt. 4.4).

Anbefalt dose er vist i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt dose etter indikasjon

Indikasjon	Dose og varighet på behandling (se pkt. 5.2)
Behandling av invasiv aspergillose (kun for voksne)	Startdose på 300 mg (300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tre 100 mg tabletter) to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tre 100 mg tabletter) en gang daglig. Hver tablett dose kan tas uten hensyn til matinntak. Anbefalt total varighet av behandlingen er 6-12 uker. Bytte mellom intravenøs og oral administrering er hensiktsmessig når det er klinisk indisert.
Refraktære invasive soppinfeksjoner (IFI)/pasienter med IFI intolerante overfor førstelinjebehandling	Voksne: Startdose 300 mg Noxafil 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg 1 gang daglig. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorlighetsgraden av den underliggende sykdom, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons. Barn fra 2 år og opp til 18 år: Startdose på 6 mg/kg (til maksimalt 300 mg) 2 ganger daglig første dagen, deretter 6 mg/kg (til maksimalt 300 mg) én gang daglig. Behandlingsvarighet skal baseres på alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.
Profylakse mot invasive soppinfeksjoner	Voksne: Startdose 300 mg Noxafil 2 ganger daglig første dagen, deretter 300 mg 1 gang daglig. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøyтроpeni eller immunsuppresjon. For pasienter med AML eller MDS, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøyтроpeni, og fortsette i 7 dager etter at antall nøyтроfile er kommet over 500 celler per mm ³ . Barn fra 2 år og opp til 18 år: Startdose på 6 mg/kg (til maksimalt 300 mg) 2 ganger daglig første dagen, deretter 6 mg/kg (til maksimalt 300 mg) én gang daglig. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøyтроpeni eller immunsuppresjon. For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastiske syndromer, bør profylakse med Noxafil starte flere dager før forventet nøyтроpeni og fortsette i 7 dager etter at antall nøyтроfile er kommet over 500 celler per mm ³ .

Noxafil skal gis via en sentral slange, som inkluderer sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs infusjon over cirka 90 minutter. Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke gis som bolusdose. Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon gis via perifert venekateter. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter (se pkt. 4.8 og 6.6).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 50 ml/min), er akkumulering av det intravenøse hjelpestoffet Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD) forventet. Orale formuleringer av Noxafil bør brukes hos disse pasientene, med mindre nytte/risikovurdering av pasienten kan forsvare bruk av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Kreatininnivåer i serum bør monitoreres nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data på effekten av nedsatt leverfunksjon (inkludert kronisk leversykdom Child-Pugh klassifisering C) på farmakokinetikken til posakonazol, viser en økning i plasmaeksposering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, men indikerer ikke at dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er anbefalt å utvise forsiktighet på grunn av risikoen for økt plasmaeksposering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol hos barn og ungdom under 2 år er ikke blitt fastslått.

Ingen kliniske data er tilgjengelig

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal som følge av prekliniske sikkerhetshensyn ikke brukes hos barn under 2 år (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6) krever fortynning før administrering. Noxafil skal gis via en sentral slange, som inkluderer sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs (i.v.) infusjon over cirka 90 minutter (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke gis som bolusdose.

Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon gis via perifert venekateter. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter for å redusere sannsynligheten for reaksjoner på infusjonsstedet (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid, halofantrin eller kinidin, siden dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det finnes ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre azol-soppmidler. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Leverreaksjoner (f.eks. økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) er blitt rapportert i løpet av behandling med posakonazol. Forhøyede leverfunksjonstester var generelt reversible ved seponering av behandling og i noen tilfeller ble disse testene normalisert uten avbrudd i behandlingen. Mer alvorlige leverreaksjoner med fatal utgang er sjelden rapportert.

Posakonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av begrenset klinisk erfaring og muligheten for at plasmanivåer av posakonazol kan være høyere hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon

Som følge av varierende eksponering, bør pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon overvåkes nøye for gjennombrudds soppinfeksjoner (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

Leverfunksjonstester bør evalueres ved oppstart og under behandling med posakonazol. Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonstester i løpet av behandlingen med posakonazol skal overvåkes rutinemessig for utvikling av en mer alvorlig leverskade. Pasientoppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjon (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av posakonazol skal vurderes dersom kliniske tegn og symptomer samsvarer med utvikling av leversykdom.

QTc-forlengelse

Noen azoler er blitt forbundet med forlenget QTc-intervall. Posakonazol må ikke gis sammen med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som man vet forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posakonazol skal gis med forsiktighet til pasienter med proarytmiske tilstander som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse
- Kardiomyopati, spesielt ved forekomst av hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av legemidler som man vet forlenger QTc-intervallet (andre enn de nevnt under pkt. 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt de som involverer kalium-, magnesium- eller kalsiumnivåer, skal overvåkes og korrigeres om nødvendig før og under posakonazolbehandling.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) hos pasienter etter administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er 4-doblet sammenlignet med administrering av mikstur. Økt effekt på QTc-intervallet kan ikke utelukkes. Særlig forsiktighet bør utvises i slike tilfeller hvor posakonazol gis perifert, da anbefalt infusjonstid på 30 minutter kan øke $C_{\max}$ ytterligere.

Legemiddelinteraksjoner

Posakonazol er en CYP3A4-hemmer og skal kun brukes i spesielle tilfeller under behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

På grunn av risikoen for forlenget sedasjon og mulig respiratorisk hemming, bør samtidig administrering av posakonazol med benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) bare vurderes hvis det er klart nødvendig. Dosejustering av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 bør vurderes (se pkt. 4.5).

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati, tilstand med økt dannelse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), enkelte krampestillende midler (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) og efavirenz

Posakonazolkonsentrasjoner kan reduseres signifikant ved kombinasjon. Samtidig bruk med posakonazol skal derfor unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Eksposering i plasma

Plasmakonsentrasjoner etter intravenøs administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er generelt høyere enn ved bruk av posakonazol mikstur. Plasmakonsentrasjoner av posakonazol etter administrering av posakonazol kan øke over tid hos noen pasienter (se pkt. 5.2).

Tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser er identifisert som en mulig risiko ved bruk av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, men er ikke observert i kliniske studier. Tromboflebitt er observert i kliniske studier. Forsiktighet må utvises ved tegn eller symptomer på tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 462 mg (20 mmol) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 23 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 46 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ansett som «natriumrik». Dette må spesielt tas i betraktning hos personer som går på en saltfattig diett.

Syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 6 680 mg syklodekstrin per hetteglass.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende informasjon stammer fra data med posakonazol mikstur eller tidlig tablettformulering. Alle legemiddelinteraksjoner med posakonazol mikstur, med unntak av dem som påvirker absorpsjonen av posakonazol (via gastrisk pH og motilitet) er antatt å være relevante også for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Effekter av andre legemidler på posakonazol

Posakonazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2-enzym) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-utstrømning *in vitro*. Hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller indukere (f.eks. rifampicin, rifabutin, enkelte krampestillende legemidler etc.) av disse eliminasjonsveiene kan derfor henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven) av posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende indukere (f.eks. rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for

pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Fosamprenavir

Kombinasjonen av fosamprenavir og posakonazol kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av posakonazol. Dersom samtidig administrering er nødvendig anbefales nøye overvåkning av gjennombruddsinfeksjoner av sopp. Gjentatt dosering med fosamprenavir (700 mg to ganger daglig i 10 dager) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig 1. dag, 200 mg to ganger daglig 2. dag og deretter 400 mg to ganger daglig i 8 dager) med henholdsvis 21 % og 23 %. Effekten av posakonazol på nivået av fosamprenavir er ukjent, når fosamprenavir gis sammen med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og fenytoin og lignende indukere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, primidon) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og kinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administrering av posakonazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin er kontraindisert. Samtidig administrering kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider (ergotamin og dihydroergotamin) som kan føre til ergotisme. Samtidig administrering av posakonazol og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posakonazol kan øke plasmanivåene av HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres av CYP3A4 betydelig. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehemmerne skal seponeres under behandling med posakonazol da økte nivåer er blitt assosiert med rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

Etter oral administrering økte posakonazol $C_{\max}$ og AUC av rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se også avsnittet over om effekten av rifabutin på plasmanivåer av posakonazol). Dersom disse legemidlene gis samtidig, er nøye overvåking av blodtellinger og bivirkninger forbundet med økte rifabutinnivåer (f.eks. uveitt) anbefalt.

Sirolimus

Gjentatt administrering av oral posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC av sirolimus (2 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimUSDosen justeres tilsvarende. Det bør bemerkes at forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

Hos hjertetransplanterte pasienter på stabile doser av ciklosporin, førte posakonazol mikstur, suspensjon 200 mg en gang daglig til økte konsentrasjoner av ciklosporin, noe som krevde dosereduksjon. I kliniske effektstudier ble det rapportert tilfeller av økte ciklosporinnivåer som medførte alvorlige bivirkninger, inkludert nefrotoksisitet og et dødsfall som følge av levkoencefalopati. Ved start av behandling med posakonazol hos pasienter som allerede får ciklosporin, skal ciklosporindosen reduseres (f.eks. til ca. tre fjerdedeler av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av ciklosporin overvåkes nøye ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazol, og ciklosporindosen tilpasses hvis nødvendig.

Takrolimus

Posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC av takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvekt enkeltdose) med henholdsvis 121 % og 358 %. Klinisk signifikante interaksjoner som resulterte i sykehusopphold og/eller seponering av posakonazol ble rapportert i kliniske effektstudier. Ved oppstart av posakonazolbehandling hos pasienter som allerede får takrolimus, skal takrolimUSDosen reduseres (f.eks. til ca. en tredjedel av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av takrolimus kontrolleres nøye under samtidig administrering av begge legemidlene og ved seponering av posakonazol. TakrolimUSDosen skal tilpasses hvis nødvendig.

Hiv-proteasehemmere

Da hiv-proteasehemmere er CYP3A4-substrater forventes det at posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av disse antiretrovirale midlene. Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir (300 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ganger og 3,7 ganger (intervall 1,2 til 26 ganger). Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,5 ganger og 2,5 ganger (intervall 0,9 til 4,1 ganger). Tillegg av posakonazol til behandling med atazanavir eller atazanavir pluss ritonavir var forbundet med økte nivåer av bilirubin i plasma. Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til antiretrovirale CYP3A4-substrater anbefales ved samtidig administrering av posakonazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkeltdose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte C_{max} og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkeltdose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Kalsiumkanalblokkere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Hyppig kontroll av bivirkninger og toksisitet forbundet med kalsiumkanalblokkere anbefales ved samtidig administrering med posakonazol. Dosejustering av kalsiumkanalblokkere kan være nødvendig.

Digoksin

Administrering av andre azoler er blitt assosiert med økninger i digoksinnivåer. Posakonazol kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av digoksin, og digoksinnivåer må kontrolleres ved oppstart eller ved seponering av posakonazolbehandling.

Sulfonylurea

Glukosekonsentrasjoner ble redusert hos noen friske frivillige da glipizid ble gitt samtidig med posakonazol. Kontroll av glukosekonsentrasjoner er anbefalt hos diabetespasienter.

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9 -ganger og 2,4-ganger (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på bruk av posakonazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen til moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Posakonazol utskilles i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Utskillelsen av posakonazol i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Amming skal opphøre ved igangsetting av behandling med posakonazol.

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser på opptil 180 mg/kg (2,8 ganger eksponeringen oppnådd med 300 mg intravenøs dose hos mennesker) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (3,4 ganger eksponeringen fra en 300 mg intravenøs dose hos pasienter). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fordi noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet m.fl.) som kan påvirke kjøring/bruk av maskiner har blitt rapportert ved bruk av posakonazol, bør forsiktighet utvises.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata stammer hovedsakelig fra studier med mikstur.

Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2 400 pasienter og friske frivillige som har deltatt i kliniske studier, samt ved erfaringer fra bruk etter markedsføring. De hyppigste alvorlige bivirkninger som er rapportert omfatter kvalme, oppkast, diaré, feber og forhøyet bilirubin.

Posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er vurdert hos 72 friske frivillige og 268 pasienter som er registrert i en klinisk studie av antifungal profylakse.

Sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og posakonazol tabletter er vurdert hos 288 pasienter som er registrert i en klinisk studie av aspergillose, hvorav 161 pasienter fikk konsentratet til infusjonsvæske, og 127 pasienter som fikk tablettformuleringen.

Posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ble kun undersøkt hos pasienter med AML og MDS, og hos pasienter etter HSCT med, eller med risiko for, GVHD. Maksimal varighet av eksponering for konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning var kortere enn for mikstur, suspensjon. Eksponering i plasma var høyere for infusjonsvæsken enn observert for mikstur, suspensjon.

I initiale studier med friske frivillige ble administrering av en enkeltdose med posakonazol, infundert over 30 minutter via perifert venekateter assosiert med en forekomst av reaksjoner på infusjonsstedet på 12 % (4 % forekomst av tromboflebitt). Flere doser med posakonazol gitt via perifert venekateter var assosiert med tromboflebitt (60 % forekomst). I påfølgende studier ble derfor posakonazol gitt via sentralt venekateter. Dersom sentralt venekateter ikke var lett tilgjengelig, kunne pasientene få en enkelt infusjon over 30 minutter via perifert venekateter. Perifer infusjonstid utover 30 minutter fører til økt forekomst av reaksjoner på infusjonsstedet og tromboflebitt.

Sikkerheten av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er vurdert hos 268 pasienter i kliniske studier. Pasienter ble inkludert i en ikke-sammenlignbar farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning gitt som antifungal profylakse (studie 5520). Elleve pasienter mottok en enkeltdose med 200 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 21 pasienter mottok en daglig dose på 200 mg med en median på 14 dager og 237 pasienter mottok en daglig dose på 300 mg med en median på 9 dager. Det finnes ingen sikkerhetsdata for administrering > 28 dager. Det er begrensede sikkerhetsdata hos eldre pasienter.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen (> 25 %), som begynte i løpet av den intravenøse posakonazolfasen med dosering 300 mg en gang daglig, var diaré (32 %).

Den mest vanlige bivirkningen (> 1 %) som førte til seponering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 300 mg en gang daglig var AML (1 %).

Sikkerheten til posakonazol tabletter og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ble også undersøkt i en kontrollert studie av behandling av invasiv aspergillose. Maksimal varighet for invasiv aspergillosebehandling var lik den som ble studert med oral suspensjon for «salvage treatment» og var lengre enn med tablettene eller konsentratet til infusjonsvæske ved profylakse.

Sikkerheten til posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske

Sikkerheten til posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske er vurdert hos 115 pediatriske pasienter i alderen 2 år og opp til 18 år ved profylaktisk bruk. Immunsvekkede pediatriske pasienter med kjent eller forventet nøytropeni ble eksponert for posakonazol 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6 mg/kg.

Generelt var rapporterte bivirkninger i samsvar med de forventede i en pediatrisk onkologisk populasjon som gjennomgikk behandling for malignitet eller med sikkerhetsprofilen til posakonazol hos voksne.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 2 %) under behandlingen var økt alaninaminotransferase (2,6 %), økt aspartataminotransferase (3,5 %) og utslett (2,6 %).

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organsystem og frekvens rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	nøytropeni
Mindre vanlige:	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjeldne:	hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	allergisk reaksjon
Sjeldne:	hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer	
Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlige:	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi
Mindre vanlige:	kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni
Sjeldne:	cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope

Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne:	svekket hørsel
Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerne-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	hypertensjon hypotensjon, tromboflebitt, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	hoste, epistakse, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhhet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	utslett, kløe munnsår, alopesi, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige:	ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	menstruasjonsforstyrrelse brystsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	feber, asteni, fatigue ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, smerter på infusjonsstedet, flebitt på infusjonsstedet, trombose på infusjonsstedet, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem

Undersøkelser	
Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

* Basert på bivirkninger observert med mikstur, suspensjon, enterotabletter, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking etter markedsføring er alvorlig leverskade med fatalt utfall rapportert (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdose av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

I kliniske studier har pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1 600 mg/dag ikke fått bivirkninger som var forskjellig fra de rapportert hos pasienter som fikk lavere doser. Utilsiktet overdose ble sett hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon 1 200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble sett av utprøver.

Posakonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesiell behandling ved eventuell overdosering med posakonazol. Støttebehandling kan overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

Posakonazol hemmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkningsstudie av > 3 000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018 viste 90 % av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales spp* (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum* / *S. boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatiditt* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsatt følsomhet for posakonazol er identifisert. Den viktigste resistensmekanismen er evne til substitusjoner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologisk cut-off (ECOFF)-verdier for *Aspergillus spp*

ECOFF-verdiene for posakonazol, som skiller den ville populasjonstypen fra isolater med ervervet resistens, er bestemt ved EUCAST metodelære.

EUCAST ECOFF-verdier:

- *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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

MIC-verdier fra EUCAST for posakonazol [følsom (S); resistent (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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for andre *Candida*-arter.

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

Bruk av antifungal kombinasjonsbehandling skal ikke nedsette effekten av verken posakonazol eller andre behandlinger, men det er for tiden ingen kliniske bevis for at kombinasjonsbehandling vil gi et økt utbytte.

Klinisk erfaring

Oppsummering av "bridging"-studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Studie 5520 var en ikke-komparativ multisenterstudie utført for å evaluere farmakokinetiske egenskaper, sikkerhet og toleranse av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Studie 5520 inkluderte totalt 279 pasienter, inkludert 268 som fikk minst en dose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Kohort 0 var designet for å evaluere tolerabiliteten til en enkeltdose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning når det ble gitt via sentral slange. Pasientpopulasjonen i kohort 1 og 2 inkluderte pasienter med AML eller MDS som nylig hadde mottatt kjemoterapi og som hadde utviklet eller som ble forventet å utvikle betydelig nøytropeni. To ulike doseringsgrupper ble evaluert i kohort 1 og 2: 200 mg to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av 200 mg én gang daglig (kohort 1) og 300 mg to ganger daglig på dag 1 etterfulgt av 300 mg én gang daglig (kohort 2).

Pasientpopulasjonen i kohort 3 inkluderte: 1) pasienter med AML eller MDS som nylig hadde fått kjemoterapi og som hadde utviklet eller ble forventet å utvikle betydelig nøytropeni, eller 2) pasienter som hadde gjennomgått en HSCT og som fikk immunsuppressiv behandling til forebygging eller behandling av GVHD. Disse pasientgruppene var tidligere blitt studert i en pivotal, kontrollert studie med posakonazol mikstur [se Clinical Studies (14.2)]. Basert på farmakokinetikk- og sikkerhetsresultater i kohort 1 og 2, mottok alle pasientene i kohort 3 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang daglig.

Den totale pasientpopulasjonen hadde gjennomsnittsalder 51 år (intervall 18-82 år), 95 % var hvite, den største etnisiteten var av ikke-spansk eller latinsk opprinnelse (92 %) og 55 % var menn. Studien

behandlet 155 (65 %) pasienter med AML eller MDS og 82 (35 %) pasienter med HSCT, som var de primære sykdommene ved studiestart.

En rekke farmakokinetikkprøver ble samlet inn på dag 1 og ved steady state på dag 14 for alle pasienter fra kohort 1 og 2, og på dag 10 for en undergruppe av pasienter fra kohort 3. Rekken med farmakokinetikkanalyse viste at 94 % av pasientene som fikk behandling med 300 mg én gang daglig, oppnådde C_{av} på mellom 500-2 500 ng/ml ved steady state. [C_{av} var gjennomsnittskonsentrasjonen av posakonazol ved steady state, beregnet som AUC/doseringsintervall (24 timer)]. Denne eksponeringen ble valgt basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske vurderinger med posakonazol mikstur, suspensjon. Pasienter som mottok 300 mg én gang daglig, oppnådde en gjennomsnittlig C_{av} på 1 500 ng/ml ved steady state.

Oppsummering av studie av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tablett mot invasiv aspergillose

Sikkerheten og effekten av posakonazol-behandling hos pasienter med invasiv aspergillose ble evaluert i en dobbeltblind kontrollert studie (studie 69) av 575 pasienter med påvist, sannsynlig eller mulig invasiv soppinfeksjon i henhold til EORTC/MSG-kriterier.

Pasientene ble behandlet med posakonazol (n=288) konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tablett gitt i en dose på 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1). Pasientene det ble sammenlignet med fikk behandling med vorikonazol (n=287) gitt intravenøst i en dose på 6 mg/kg to ganger daglig på dag 1, fulgt av 4 mg/kg to ganger daglig, eller oralt i en dose på 300 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg to ganger daglig. Median varighet av behandling var 67 dager (posakonazol) og 64 dager (vorikonazol).

I «intent-to-treat» (ITT) populasjonen (alle pasientene som fikk minst en dose studielegemiddel), fikk 288 pasienter posakonazol og 287 pasienter fikk vorikonazol. Det fullstendige analysesettet (FAS-populasjonen) er en undergruppe av alle deltagerne i ITT -populasjonen. FAS-populasjonen ble klassifisert av en uavhengig vurdering som påvist eller sannsynlig invasive aspergillose: 163 personer for posakonazol og 171 pasienter for vorikonazol. Total dødelighet og global klinisk respons i disse to populasjonene er presentert i henholdsvis tabell 3 og 4.

Tabell 3. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: total dødelighet til og med dag 42, og dag 84, i intention-to-treat (ITT) og FAS-populasjonene

Populasjon	Posakonazol		Vorikonazol		Differanse* (95 % KI)
	N	(%)	N	(%)	
Dødelighet hos ITT pasienter ved dag 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Dødelighet hos ITT pasienter ved dag 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Dødelighet hos FAS pasienter ved dag 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Dødelighet hos FAS pasienter ved dag 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)
* Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet / dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsordning.					

Tabell 4. Posakonazol-behandling invasiv aspergillose studie 1: global klinisk response uke 6, fullstendig analysesett populasjon

Populasjon	Posakonazol		Vorikonazol		Differanse* (95 % KI)
	N	Suksess (%)	N	Suksess (%)	
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Global klinisk respons hos FAS pasienter i uke 6	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)
* Vellykket global klinisk respons ble definert som overlevelse med en delvis eller fullstendig respons					

	Posakonazol		Vorikonazol		
Populasjon	N	Suksess (%)	N	Suksess (%)	Differanse* (95 % KI)
Justert behandlingsforskjell basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter randomiseringsfaktor (risiko for dødelighet/dårlig utfall) ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel vektingsplan.					

Oppsummering av «bridging»-studie med enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske

Farmakokinetikken og sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er vurdert hos 115 pediatriske pasienter i alderen 2 år og opptil 18 år i en ikke-randomisert, multisenter, åpen, sekvensiell dose- opptrappingsstudie (Studie 097).

Immunsvækkede pediatriske pasienter med kjent eller forventet nøytropeni ble eksponert for posakonazol 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6,0 mg/kg daglig (to ganger daglig på dag 1). Alle de 115 pasientene fikk i utgangspunktet posakonazol konsentrat til infusjonsvæske i minst 7 dager, og 63 pasienter ble overført til enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Gjennomsnittlig total behandlingsvarighet (posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon) for alle behandlede pasienter var 20,6 dager (se pkt. 5.2).

Oppsummering av studier med posakonazol mikstur, suspensjon

Invasiv aspergillose

Posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser gitt oralt ble evaluert for behandlingen av invasiv aspergillose hos pasienter med en sykdom motstandsdyktig mot amfotericin B (inkludert liposomale formuleringer) eller itrakonazol eller hos pasienter som ikke tolererte disse legemidlene i en ikke-komparativ ”salvage therapy”studie. Kliniske resultater ble sammenlignet med de i en ekstern kontrollgruppe tatt ut fra en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler. Den eksterne kontrollgruppen inkluderte 86 pasienter som fikk tilgjengelig behandling (som over) for det meste på samme tid og samme sted som pasientene behandlet med posakonazol. De fleste aspergillosestilfellene var å betrakte som motstandsdyktige mot tidligere behandling i både posakonazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrollgruppen (79 %).

Som vist i tabell 5, ble en vellykket respons (fullstendig eller delvis løsning) ved slutten av behandlingen sett i 42 % av de posakonazolbehandlede pasientene sammenlignet med 26 % i den eksterne kontrollgruppen. Dette var imidlertid ikke en prospektiv, randomisert kontrollert studie, så alle sammenligninger med den eksterne kontrollgruppen må vurderes med forsiktighet.

Tabell 5. Total effekt av posakonazol mikstur, suspensjon etter avsluttet behandling for invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrollgruppe

	Posakonazol mikstur, suspensjon		Ekstern kontrollgruppe	
Total Respons	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Resultat i forhold til arter				
Alle er mykologisk bekreftet <i>Aspergillus</i> spp. ³	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

Fusarium spp.

11 av 24 pasienter med bevist eller sannsynlig fusariose ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 124 dager og opp til 212 dager. Av 18 pasienter som ikke tolererte eller hadde infeksjoner som var motstandsdyktige mot amfotericin B eller itrakonazol, ble syv pasienter klassifiserte som respondere.

³ Inkluderer andre mindre vanlige arter eller ukjente arter

Kromoplastmykose/mycetom

9 av 11 pasienter ble tilfredsstillende behandlet med posakonazol mikstur, suspensjon, 800 mg/dag i delte doser med en median på 268 dager og opp til 377 dager. Fem av disse pasientene hadde kromoplastmykose på grunn av *Fonsecaea pedrosoi* og 4 hadde mycetom, mest på grunn av *Madurella*-arter.

Koksidoidomykose

11 av 16 pasienter ble tilfredsstillende behandlet (ved avsluttet behandling fullstendig eller delvis bortfall av tegn og symptomer tilstede ved baseline) med posakonazol mikstur, suspensjon 800 mg/dag i delte doser med en median på 296 dager og opp til 460 dager.

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner (IFIs) (studie 316 og 1899)

To randomiserte, kontrollerte profylaksestudier ble gjort blant pasienter med høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Studie 316 var en randomisert, dobbeltblindet studie der det ble gitt posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol kapsler (400 mg én gang daglig) til allogene mottakere av hematopoetiske stamcelletransplantat med transplantat-mot-vert reaksjon (GVHD). Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 16 uker etter randomisering, bestemt av et uavhengig blindet eksternt ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomsten av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden (første til siste dose studiemedisin + 7 dager). Majoriteten (377/600, [63 %]) av inkluderte pasienter hadde akutt grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv (195/600, [32,5 %]) GVHD ved studiens start. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 dager for posakonazol og 77 dager for flukonazol.

Studie 1899 var en randomisert, evaluatorblindet studie med posakonazol mikstur (200 mg tre ganger daglig) versus flukonazol mikstur (400 mg én gang daglig) eller itrakonazol mikstur (200 mg to ganger daglig) gitt til pasienter med nøytropeni som ble behandlet med cytotoksisk kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære effektendepunktet var forekomst av bekreftede/mulige IFIs i behandlingsperioden, bestemt av et eksternt uavhengig blindet ekspertpanel. Et sekundært nøkkelpunkt var forekomst av bekreftede/mulige IFIs ved 100 dager etter randomisering. Ny diagnose av akutt myelogen leukemi var den mest vanlige underliggende tilstanden (435/602, [72 %]). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 29 dager for posakonazol og 25 dager for flukonazol/itrakonazol.

I begge profylaksestudiene var aspergillose den mest vanlige gjennombruddsinfeksjonen. Se tabell 6 og 7 for resultater fra begge studier. Det var færre gjennombruddsinfeksjoner av typen *Aspergillus* hos pasienter som fikk posakonazolprofylakse sammenlignet med kontrollpasienter.

Tabell 6. Resultater fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a	P-verdi
Andel (%) av pasienter med bekreftede/mulige IFIs			
Behandlingsperiode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Bestemt tidsperiode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a	P-verdi
Andel (%) av pasienter med bekreftede/mulige IFIs			
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

Tabell 7. Resultater fra kliniske studier ved profylakse av invasive soppinfeksjoner

Studie	Posakonazol mikstur, suspensjon	Kontroll ^a
Andel (%) av pasienter med bekreftet/mulig aspergillose		
Behandlingsperiode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Bestemt tidsperiode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: I 1899 var dette perioden fra randomisering til siste dose av studiemedisin pluss 7 dager; i 316 var det perioden fra første dose til siste dose av studiemedisinen pluss 7 dager.

c: I 1899 var det perioden fra randomisering til 100 dager etter randomisering; i 316 var det perioden fra baseline-dagen til dag 111 etter baseline.

d: Alle randomisert.

e: Alle behandlet.

I studie 1899 ble det observert en signifikant nedgang i alle dødsårsaker i favør av posakonazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p = 0,048$]. Basert på Kaplan-Meier-estimer var sannsynligheten for å overleve opp til dag 100 etter randomisering signifikant høyere for mottakere av posakonazol. Denne overlevelsesfordelen kom frem når analysen tok i betraktning alle dødsårsaker ($p = 0,0354$) og IFI-relaterte dødsfall ($p = 0,0209$).

I studie 316 var total dødelighet lik (POS, 25 %; FLU, 28 %); imidlertid var andelen IFI-relaterte dødsfall signifikant lavere i POS-gruppen (4/301) sammenlignet med FLU-gruppen (12/299; $P = 0,0413$).

Pediatriisk populasjon

Det er begrenset erfaring med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos pediatriske pasienter.

Tre pasienter i alderen 14-17 år ble behandlet med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tablett 300 mg/dag (to ganger daglig på dag 1 deretter etterfulgt av QD) i studien av invasiv aspergillosebehandling.

Sikkerhet og effekt av posakonazol (Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon; Noxafil konsentrat til infusjonsvæske) er fastslått hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Bruk av posakonazol i disse aldersgruppene støttes av data fra adekvate og velkontrollerte studier av posakonazol hos voksne og farmakokinetiske data og sikkerhetsdata fra pediatriske studier (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetssignaler knyttet til bruk av posakonazol hos barn ble identifisert i pediatriske studier (se pkt. 4.8).

Sikkerhet og effekt av Noxafil er ikke blitt fastslått hos barn under 2 år.

Ingen data er tilgjengelig.

Evaluerings av elektrokardiogram

Flere tidsavpassende EKG'er ble samlet over en periode på 12 timer før og under administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig med fettrike måltider) fra 173 friske frivillige menn og kvinner fra 18 til 85 år. Ingen klinisk relevante endringer i gjennomsnittlig QTc (Fridericia)-intervall fra baseline ble sett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er sett en sammenheng mellom total legemiddeleksponering delt på MIC (AUC/MIC) og klinisk resultat. Det kritiske forholdet for pasienter med *Aspergillus*-infeksjoner var ~200. Det er spesielt viktig å tilstrebe at maksimale plasmanivåer oppnås hos pasienter som er infisert med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 for anbefalte doseringsregimer).

Distribusjon

Etter administrering av 300 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning over 90 minutter var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon 3 280 ng/ml (74 % KV) i slutten av infusjonen. Posakonazol viser doseproporsjonal farmakokinetikk etter enkel og flerdoseadministrering i det terapeutiske doseintervallet (200-300 mg). Posakonazol har et distribusjonsvolum på 261 l, noe som indikerer ekstravaskulær distribusjon.

Posakonazol har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450 medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen med posakonazol mikstur, suspensjon.

Eliminasjon

Etter administrering av 300 mg posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, elimineres posakonazol sakte med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 27 timer og en gjennomsnittlig clearance på 7,3 liter/time. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol som mikstur, suspensjon ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen) hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Plasmakonsentrasjon ved steady state oppnås ved 300 mg dose på dag 6 (én gang daglig etter to ganger daglig startdose på dag 1).

Etter administrering av en enkeltdose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning økte plasmakonsentrasjonen av posakonazol mer enn doseproporsjonalt i intervallet 50-200 mg. Til sammenligning ble det observert doseavhengig økning i intervallet 200-300 mg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell som evaluerte farmakokinetikken for posakonazol, steady state posakonazolkonsentrasjoner ble beregnet hos pasienter som fikk posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg en gang daglig etter to ganger daglig-dosering på dag 1 for behandling av invasiv aspergillose og profylakse av invasive soppinfeksjoner.

Tabell 8. Populasjons beregnet median (10. persentil, 90. persentil) posakonazol
Steady state plasmakonsentrasjoner hos pasienter etter administrering av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller tabletter 300 mg QD (to ganger daglig på dag 1)

Regime	Populasjon	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablett- (fastende)	Profylakse	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Behandling av invasiv aspergillose	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Profylakse	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Behandling av invasiv aspergillose	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen av posakonazol hos pasienter antyder at rase, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og sykdom (profylakse eller behandling) ikke har noen klinisk betydning på farmakokinetikken til posakonazol.

Barn (< 18 år)

Det er begrenset (n=3) erfaring med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos barn i studien av invasiv aspergillosebehandling (se pkt. 4.2 og 5.3).

De gjennomsnittlige farmakokinetiske parametrene etter administrering av flere doser av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon hos nøytropene barn fra 2 år og opp til 18 år er vist i tabell 9. Pasientene ble delt inn i to aldersgrupper og fikk posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon i doser på 6 mg/kg (maksimalt 300 mg) én gang daglig (to ganger daglig på dag 1) (se pkt. 5.1).

Tabell 9. Oppsummering av geometrisk gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere (% geometrisk CV) ved steady state etter flere doser med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon 6 mg/kg hos pediatrike pasienter med nøytropeni eller forventet nøytropeni

Aldersgruppe	Dose type	N	AUC _{0-24 t} (ng·t/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (hr)	CL/F‡ (l/hr)
2 til < 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 til 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 konsentrat til infusjonsvæske; PFS=posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon; AUC_{0-24 timer} = arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven fra 0 til 24 timer; C_{max} = maksimal observert konsentrasjon; C_{min} = minste observerte plasma konsentrasjon; T_{max} = tid til maksimal observert konsentrasjon; CL /F = tilsynelatende total clearance fra kroppen
 * C_{av} = gjennomsnittlige konsentrasjoner over tid (dvs. AUC_{0-24 timer}/24 t)
 † Median (minimum-maksimum)
 ‡ Clearance (CL for IV og CL/F for PFS)

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell som vurderer farmakokinetikken til posakonazol og som forutsier eksponering hos pediatriske pasienter, oppnås eksponeringsmålet for gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) av posakonazol ved steady state på ca. 1 200 ng/ml og $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos ca. 90 % av pasientene med anbefalt dose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Simuleringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modell, forutsier $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos 90 % av pediatriske pasienter som veier minst 40 kg etter administrering av voksen dosering av posakonazol enterotabletter (300 mg to ganger daglig på dag 1 og 300 mg én gang daglig fra dag 2).

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen av posakonazol hos pediatriske pasienter antyder at alder, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og etnisitet ikke har noen klinisk betydning på farmakokinetikken til posakonazol.

Kjønn

Farmakokinetikken til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Eldre

Ingen generell forskjell ble sett i sikkerhetsprofilen til eldre pasienter og yngre pasienter.

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til alder. Posakonazol C_{av} er generelt sammenlignbart mellom unge og eldre pasienter (≥ 65 år); imidlertid øker C_{av} med 11 % hos svært gamle (≥ 80 år). Det foreslås derfor å følge nøye med på eldre pasienter (≥ 80 år) for bivirkninger.

Farmakokinetikken til posakonazol tabletter er sammenlignbar hos unge og eldre personer (≥ 65 år).

Farmakokinetiske forskjeller basert på alder anses ikke å være klinisk relevante; derfor er ingen dosejustering nødvendig.

Etnisitet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning for ulike etnisiteter.

Det var en liten reduksjon (16 %) i AUC og C_{max} av posakonazol mikstur, suspensjon hos pasienter med afrikansk opprinnelse i forhold til kaukasiske pasienter. Sikkerhetsprofilen til posakonazol mellom pasienter med afrikansk opprinnelse og kaukasiske pasienter var likevel lik.

Vekt

Den populasjonsfarmakokinetiske modellen av posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og tabletter indikerer at clearance av posakonazol er relatert til vekt. Hos pasienter > 120 kg reduseres C_{av} med 25 % og hos pasienter < 50 kg økes C_{av} med 19 %. Grundig monitorering for gjennombruddsinfeksjoner av sopp er derfor anbefalt hos pasienter som veier mer enn 120 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoseadministrering av posakonazol mikstur, suspensjon var det ingen effekt av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) på farmakokinetikken til posakonazol. Dosejustering er derfor ikke påkrevd. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC av posakonazol høyst variabel [> 96 % KV (varianskoeffisient)] sammenlignet med andre nyregrupper [< 40 % KV]. Siden den renale utskillelsen av posakonazol ikke er signifikant, forventes det likevel ikke at alvorlig nedsatt nyrefunksjon har en effekt på farmakokinetikken til posakonazol, og ingen dosejustering er anbefalt. Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse. Som følge av variasjonen i eksponering bør pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon følges nøye for gjennombrudds soppinfeksjoner (se pkt. 4.2).

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, men en spesifikk studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ikke gjennomført.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 400 mg posakonazol mikstur, suspensjon til pasienter med lett (Child-Pugh klassifisering A), moderat (Child-Pugh klassifisering B) eller alvorlig (Child-Pugh klassifisering C) leversykdom (seks per gruppe) var gjennomsnittlig AUC 1,3 til 1,6 ganger høyere sammenlignet med AUC i forhold til kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Frie konsentrasjoner ble ikke fastslått og det kan ikke utelukkes at det er en større økning i ubundet posakonazoleksponering enn den observerte 60 % økningen i total AUC. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) ble forlenget fra ca. 27 timer i kontrollgruppen til ~43 timer i gruppene med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet anbefales på grunn av mulighet for høyere plasmaeksponering.

Tilsvarende anbefalinger gjelder for posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, men en spesifikk studie med posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ikke gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksitetstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie med rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved maksimal plasmakonsentrasjon 8,9 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker ved administrering av 300 mg intravenøs infusjon. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 2,2 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mmHg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 2,2 ganger og 8,9 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

En ikke-doserelatert forekomst av tromber/lungeemboli ble sett i en 1 måneders repetert dosestudie hos aper. Klinisk signifikans av funnene er ukjent.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karsinogenitetstudier indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

I en preklinisk studie med intravenøs administrering av posakonazol hos svært unge hunder (dosert i alderen 2-8 uker) ble det observert en økning i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med kontrolldyr. Det ble ikke observert forskjell i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos kontrolldyr og behandlede dyr etter den påfølgende 5-måneders behandlingsfrie perioden. Det ble ikke sett nevrologiske, adferds- eller utviklingsmessige abnormaliteter hos hundene med dette funnet. Tilsvarende hjernefunn ble ikke sett hverken ved oral administrering av posakonazol hos juvenile hunder (i alderen 4 dager til 9 måneder) eller intravenøs administrering av posakonazol til unge hunder (10 uker til 23 uker gamle). Klinisk signifikans av funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)
Dinatriumedetat
Saltsyre [til pH-justering]
Natriumhydroksid [til pH-justering]
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Noxafil må ikke fortynnes med:

Ringer-laktat oppløsning
Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske med Ringer-laktat oppløsning
Natriumhydrogenkarbonat 42 mg/ml

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter tilberedning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type 1 glass, lukket med brombutylgummikork og aluminiumforsegling, som inneholder 16,7 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for administrering av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Avkjølt hetteglass med Noxafil ekvilibres til romtemperatur.

- Under aseptiske forhold, overfør 16,7 ml posakonazol til infusjonspose (eller flaske) som inneholder en kompatibel fortynningsvæske (se nedenfor for liste over fortynningsvæsker). Volumet av fortynningsvæsken bør være 150 ml til 283 ml avhengig av den endelige konsentrasjonen som skal oppnås (ikke lavere enn 1 mg/ml og heller ikke høyere enn 2 mg/ml).
- Administrer via en sentral slange, som inkluderer et sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs infusjon over cirka 90 minutter. Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke gis som bolusdose.
- Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon administreres via et perifert venekateter med et volum for å oppnå en fortynning på ca. 2 mg/ml. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter.
Bemerk: I kliniske studier har gjentatte perifere infusjoner gitt via samme vene resultert i reaksjoner på infusjonsstedet (se pkt. 4.8).
- Noxafil er til engangsbruk.

Følgende legemidler kan gis som infusjon samtidig med og gjennom samme slange (eller kanyle) som Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloksacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Levofloksacin
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Kaliumklorid
Vankomycinhydroklorid

Legemidler som ikke er nevnt i tabellen over skal ikke administreres samtidig med Noxafil via samme intravenøse slange (eller kanyle).

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsningen med Noxafil er fargeløs til blekgul. Variasjoner i dette fargeområdet påvirker ikke kvaliteten til legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn dem som er angitt under:

Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske
 Natriumklorid 9 mg/ml
 Natriumklorid 4,5 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 4,5 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 9 mg/ml
 Glukose 50 mg/ml og Kaliumklorid 20 mekv

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/004 1 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 300 mg posakonazol. Etter rekonstituering har suspensjonen en konsentrasjon på ca. 30 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,28 mg/ml metylparahydroksybenzoat (E 218) og 0,04 mg/ml propylparahydroksybenzoat.

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol (E 420) per ml.

Dette legemidlet inneholder 7 mg propylenglykol (E 1520) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

Offwhite til gult pulver

Væsken er uklar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er indisert for behandling av følgende soppinfeksjoner hos barn fra 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

- Invasiv aspergillose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig for amfotericin B eller itraconazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene;
- Fusariose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B eller hos pasienter som ikke tåler amfotericin B;
- Kromoblastomykose og mycetom hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot itraconazol, eller hos pasienter som ikke tolererer itraconazol;
- Koksidioidomykose hos pasienter med sykdom som er motstandsdyktig mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol, eller hos pasienter som ikke tolererer disse legemidlene.

Motstandsdyktighet er definert som progresjon av infeksjon eller mangel på bedring etter minimum 7 dager med terapeutiske doser av effektiv soppbehandling.

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er indisert for profylakse av følgende invasive soppinfeksjoner hos barn fra 2 år:

- Pasienter som får remisjons-induksjons kjemoterapi for akutt myelogen leukemi (AML) eller for myelodysplastisk syndrom (MDS) forventes å resultere i langvarig nøytropeni og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner;
- Mottakere av hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) som gjennomgår høydose immunsuppressiv behandling for transplantat-mot-vert-reaksjon og som har høy risiko for å utvikle invasive soppinfeksjoner.

Se preparatomtalen til Noxafil konsentrat, oppløsning til infusjon og enterotabletter for bruk ved invasiv aspergillose.

Se preparatomtalen til Noxafil mikstur, suspensjon for bruk ved orofaryngeal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Noxafil enteropulver og væske til mikstur suspensjon og Noxafil mikstur, suspensjon er ikke byttbare med hverandre

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er kun indisert for barn (< 18 år). En annen formulering (Noxafil mikstur, suspensjon) er tilgjengelig for voksne pasienter ≥ 18 år.

Enteropulveret og væsken til mikstur, suspensjon skal ikke brukes om hverandre med mikstur, suspensjon på grunn av forskjellene i doseringen av hver formulering. Følg derfor de spesifikke doseringsanbefalingene for hver av formuleringene.

Behandlingen skal startes opp av en lege med erfaring fra behandling av soppinfeksjoner eller fra støttebehandling av høyrisikopasienter hvor posakonazol er indisert som profylakse.

Dosering

Noxafil er også tilgjengelig som 40 mg/ml mikstur, suspensjon, 100 mg enterotablett og 300 mg konsentrat til infusjonsvæske.

Dosering for barn fra 2 år og opp til 18 år er vist i tabell 1.

Maksimalt dosevolum som kan administreres med en doseringssprøyte på 10 ml er 8 ml ved bruk av en dosepose Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Dette tilsvarer en maksimal dose på 240 mg (dvs. anbefalt dose for pasienter som veier 40 kg). For barn som veier > 40 kg, anbefales det å bruke posakonazol tabletter hvis pasienten kan svelge hele tabletter. Se preparatomtalen for enterotabletter for ytterligere doseringsinformasjon.

Tabell 1. Anbefalt dose hos barn (fra 2 år og opp til 18 år) med vekt fra 10 til 40 kg

Vekt (kg)	Dose (volum)
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)

Dag 1, anbefalt dose administreres to ganger.

Etter dag 1, anbefalt dose administreres én gang daglig.

Behandlingsvarighet

For pasienter med motstandsdyktige invasive soppinfeksjoner (IFI) eller pasienter med IFI som er intolerante mot førstelinjebehandling, bør behandlingsvarigheten være basert på alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen, bedring fra immunsuppresjon og klinisk respons.

For pasienter med akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom, bør profylakse av invasive soppinfeksjoner med Noxafil starte flere dager før forventet nøytropeni og fortsette i 7 dager etter at antall nøytrofile er kommet over 500 celler per mm³. Behandlingsvarighet baseres på bedring av nøytropeni eller immunsuppresjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å ha effekt på farmakokinetikken til posakonazol og ingen dosejustering er anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data angående effekten av nedsatt leverfunksjon (inkludert kronisk leversykdom Child-Pugh klassifisering C) på farmakokinetikken til posakonazol, viser en økning i plasmaeksponering

sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, men indikerer ikke at dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales å utvise forsiktighet på grunn av risikoen for økt plasmaekspansjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol hos barn under 2 år er ikke fastslått. Ingen kliniske data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Dosen skal administreres oralt innen 30 minutter etter blanding.

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon må administreres med de medfølgende sprøytene med splittet tupp.

For detaljer om tilberedning og administrering av enteropulveret og væsken til mikstur, suspensjon, se pkt. 6.6 og Bruksanvisningen.

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon, kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin, siden dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene, og føre til QTc-forlengelse og sjeldne forekomster av torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med HMG-CoA-reduktasehemmere simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering under oppstarts- og dosetitreringsfasen av venetoklaks hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det finnes ingen informasjon om kryssallergi mellom posakonazol og andre azol-soppmidler. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av posakonazol til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler.

Levertoksisitet

Leverreaksjoner (f.eks. lett til moderat økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin og/eller klinisk hepatitt) er blitt rapportert i løpet av behandling med posakonazol. Forhøyede leverfunksjonstester var generelt reversible ved seponering av behandling og i noen tilfeller normaliserte disse testene seg uten avbrudd i behandlingen. Mer alvorlige leverreaksjoner med fatal utgang er blitt sjelden rapportert.

Posakonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av begrenset klinisk erfaring og muligheten for at plasmanivåer av posakonazol kan være høyere hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering av leverfunksjon

Leverfunksjonstester bør evalueres ved oppstart og under behandling med posakonazol. Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsprøver under behandling med posakonazol, skal kontrolleres rutinemessig for utvikling av en mer alvorlig leverskade. Pasientoppfølging skal omfatte

laboratorieevaluering av leverfunksjon (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av posakonazol skal vurderes hvis kliniske tegn og symptomer samsvarer med utvikling av leversykdom.

QTc-forlengelse

Noen azoler er blitt forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Posakonazol må ikke administreres sammen med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som man vet forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posakonazol skal gis med forsiktighet til pasienter med proarytmiske tilstander som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse
- Kardiomyopati, spesielt ved forekomst av hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av legemidler som man vet forlenger QTc-intervallet (andre enn de nevnt under pkt. 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt de som involverer kalium-, magnesium- eller kalsiumnivåer, skal overvåkes og korrigeres om nødvendig før og under posakonazolbehandling.

Legemiddelinteraksjoner

Posakonazol er en CYP3A4-hemmer og skal kun brukes ved spesielle tilfeller under behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

På grunn av risikoen for forlenget sedasjon og mulig respiratorisk hemming, bør samtidig administrering av posakonazol med benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) bare vurderes hvis det er klart nødvendig. Dosejustering av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 bør vurderes (se pkt. 4.5).

Toksisitet av vinkristin

Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, inkludert kramper/anfall, perifer nevropati, tilstand med økt dannelse av antidiuretisk hormon (SIADH) og paralytisk ileus. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp (se pkt. 4.5).

Toksisitet av venetoklaks

Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere, inkludert posakonazol, med CYP3A4-substratet venetoklaks, kan øke toksisitet av venetoklaks, inkludert risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og nøytropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se preparatomtalen for venetoklaks for detaljert veiledning.

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), enkelte krampestillende midler (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) og efavirenz

Posakonazolkonsentrasjoner kan reduseres signifikant ved kombinasjon. Samtidig bruk med posakonazol skal derfor unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Plasmaeksponering

Plasmakonsentrasjoner av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter er generelt høyere enn de som oppnås med posakonazol mikstur, suspensjon. Plasmakonsentrasjoner av posakonazol etter administrering av posakonazol tabletter kan øke over tid hos noen pasienter (se pkt. 5.2). Sikkerhetsdata ved høyere eksponeringsnivåer oppnådd med posakonazol tabletter er for tiden begrenset.

Gastrointestinal dysfunksjon

Det er begrensede farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig gastrointestinal dysfunksjon (f.eks. alvorlig diaré). Pasienter som har alvorlig diaré eller oppkast bør undersøkes nøye for gjennombruddsinfeksjoner av sopp.

Metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat. Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (også muligens forsinket).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol (E 420) per ml.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Pasienter med sjelden arvelig fruktoseintoleranse (HFI) bør ikke ta/bli gitt dette legemidlet.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 7 mg propylenglykol (E1520) per ml.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på posakonazol

Posakonazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2-enzym) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-utstrømning *in vitro*. Hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducere (f.eks. rifampicin, rifabutin, enkelte krampestillende legemidler etc.) av disse eliminasjonsveiene kan derfor henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ (maksimal plasmakonsentrasjon) og AUC (arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven) av posakonazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin og lignende inducere (f.eks. rifampicin) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen. Se også avsnittet under om effekten av posakonazol på plasmanivåer av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

Fosamprenavir

Kombinasjonen av fosamprenavir og posakonazol kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av posakonazol. Dersom samtidig administrering er nødvendig anbefales nøye overvåkning av gjennombruddsinfeksjoner av sopp. Gjentatt dosering med fosamprenavir (700 mg to ganger daglig i 10 dager) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig 1. dag, 200 mg to ganger daglig 2. dag og deretter 400 mg to ganger daglig i 8 dager) med henholdsvis 21 % og 23 %. Effekten av posakonazol på nivået av fosamprenavir er ukjent, når fosamprenavir gis sammen med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg én gang daglig) reduserte $C_{\max}$ og AUC av posakonazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig bruk av posakonazol og fenytoin og lignende inducere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, primidon) skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen.

H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Ingen klinisk relevante effekter ble observert når posakonazol tabletter ble brukt samtidig med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere. Ingen dosejustering av posakonazol tabletter er nødvendig ved samtidig administrering med antacida, H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere.

Effekter av posakonazol på andre legemidler

Posakonazol er en potent hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater kan resultere i store økninger i eksponering av CYP3A4-substrater som vist av effektene på takrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam nedenfor. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrering av posakonazol og CYP3A4-substrater gitt intravenøst, og det kan være behov for å redusere dosen av CYP3A4-substratet. Dersom posakonazol brukes samtidig med CYP3A4-substrater som gis oralt, og hvor en økt plasmakonsentrasjon kan assosieres med uakseptable bivirkninger, skal plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substratet og/eller bivirkninger overvåkes nøye og dosen justeres etter behov. Flere av interaksjonsstudiene ble gjennomført på friske frivillige som får en høyere eksponering av posakonazol sammenlignet med pasienter som får samme dose. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrater hos pasienter kan være litt lavere enn sett hos friske frivillige, og forventes å variere mellom pasienter på grunn av den variable i posakonazoleksponeringen hos pasienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåer av CYP3A4-substrater kan også variere hos en pasient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og kinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administrering av posakonazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin er kontraindisert. Samtidig administrering kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider (ergotamin og dihydroergotamin) som kan føre til ergotisme. Samtidig administrering av posakonazol og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posakonazol kan øke plasmanivåene av HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres av CYP3A4 betydelig. Behandling med disse HMG-CoA-reduktasehemmerne skal seponeres under behandling med posakonazol da økte nivåer er blitt assosiert med rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) er substrater til CYP3A4. Samtidig administrering av antifungale azoler, inkludert posakonazol, med vinkristin har blitt assosiert med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posakonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkaalkaloider, noe som kan føre til nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger. Antifungale azoler, inkludert posakonazol, bør derfor forbeholdes pasienter som får et vinkaalkaloid, inkludert vinkristin, og som ikke har noen alternativer til behandling mot sopp.

Rifabutin

Posakonazol økte C_{max} og AUC av rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig bruk av posakonazol og rifabutin skal unngås hvis ikke nytten for pasienten oppveier risikoen (se også avsnittet over om effekten av rifabutin på plasmanivåer av posakonazol). Dersom disse legemidlene gis samtidig, er nøye overvåking av blodtelling og bivirkninger forbundet med økte rifabutinnivåer (f.eks. uveitt) anbefalt.

Sirolimus

Gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig i 16 dager) hos friske personer økte C_{max} og AUC av sirolimus (2 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 6,7 ganger og 8,9 ganger (intervall 3,1 til 17,5 ganger). Effekten av posakonazol på sirolimus hos pasienter er ukjent, men forventes å variere på grunn av den variable posakonazoleksponeringen hos pasienter. Samtidig administrering av posakonazol og sirolimus er ikke anbefalt og bør unngås om mulig. Dersom det vurderes som uunngåelig at de må gis sammen, anbefales meget reduserte doser av sirolimus ved oppstart av posakonazolbehandlingen og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjoner av sirolimus i blod. Sirolimuskonsentrasjonen skal måles ved oppstart, ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazolbehandling, og sirolimUSDosen justeres deretter. Det bør bemerkes at

forholdet mellom bunnkonsentrasjon av sirolimus og AUC endres ved samtidig administrering med posakonazol. Som et resultat kan bunnkonsentrasjoner av sirolimus som ligger innen det normale terapeutiske vinduet gi subterapeutiske nivåer. Det er derfor ønskelig med konsentrasjoner som ligger i den øvre delen av det normale terapeutiske vinduet, og man bør følge nøye med på kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vevsbiopsier.

Ciklosporin

Hos hjertetransplanterte pasienter på stabile doser av ciklosporin, førte posakonazol mikstur, suspensjon 200 mg daglig til økte konsentrasjoner av ciklosporin, noe som krevde dosereduksjon. I kliniske effektstudier ble det rapportert tilfeller av økte ciklosporinnivåer som medførte alvorlige bivirkninger, inkludert nefrotoksisitet og et dødsfall som følge av leukoencefalopati. Ved start av behandling med posakonazol hos pasienter som allerede får ciklosporin, skal ciklosporindosen reduseres (f.eks. til ca. tre fjerdedeler av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av ciklosporin overvåkes nøye ved samtidig administrering og ved seponering av posakonazol, og ciklosporindosen tilpasses hvis nødvendig.

Takrolimus

Posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC av takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvekt enkeltdose) med henholdsvis 121 % og 358 %. Klinisk signifikante interaksjoner som resulterte i sykehusopphold og/eller seponering av posakonazol ble rapportert i kliniske effektstudier. Ved oppstart av posakonazolbehandling hos pasienter som allerede får takrolimus, skal takrolimusdosen reduseres (f.eks. til ca. en tredjedel av gjeldende dose). Deretter skal blodnivåer av takrolimus kontrolleres nøye under administrering av begge legemidlene og ved seponering av posakonazol. Takrolimusdosen skal tilpasses hvis nødvendig.

Hiv-proteasehemmere

Da hiv-proteasehemmere er CYP3A4-substrater forventes det at posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av disse antiretrovirale midlene. Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir (300 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ganger og 3,7 ganger (intervall 1,2 til 26 ganger). Etter samtidig administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig) med atazanavir og ritonavir (300/100 mg én gang daglig) i 7 dager hos friske personer økte $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,5 ganger og 2,5 ganger (intervall 0,9 til 4,1 ganger). Tillegg av posakonazol til behandling med atazanavir eller atazanavir pluss ritonavir var forbundet med økte nivåer av bilirubin i plasma. Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til antiretrovirale CYP3A4-substrater anbefales ved samtidig administrering av posakonazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4

I en studie på friske frivillige med posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg én gang daglig i 10 dager) økte eksponeringen (AUC) av intravenøs midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annen studie på friske frivillige med gjentatt administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg to ganger daglig i 7 dager) økte $C_{\max}$ og AUC for intravenøs midazolam (0,4 mg enkelt dose) med et gjennomsnitt på henholdsvis 1,3 og 4,6 ganger (intervall 1,7 til 6,4 ganger). Posakonazol mikstur, suspensjon 400 mg to ganger daglig i 7 dager økte $C_{\max}$ og AUC for intravenøs midazolam med henholdsvis 1,6 og 6,2 ganger (intervall 1,6 til 7,6 ganger). Begge doser med posakonazol økte $C_{\max}$ og AUC for midazolam gitt oralt (2 mg enkelt dose gitt oralt) med henholdsvis 2,2 og 4,5 ganger. I tillegg forlenget posakonazol mikstur, suspensjon (200 mg eller 400 mg) gjennomsnittlig terminal halveringstid for midazolam fra ca 3-4 timer til 8-10 timer ved samtidig administrering. På grunn av risikoen for forlenget beroligende effekt anbefales det at dosejusteringer vurderes ved samtidig administrering av posakonazol og benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Kalsiumkanalblokkere som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Hyppig kontroll av bivirkninger og toksisitet forbundet med kalsiumkanalblokkere anbefales ved samtidig administrering med posakonazol. Dosejustering av kalsiumkanalblokkere kan være nødvendig.

Digoksin

Administrering av andre azoler er blitt assosiert med økninger i digoksinnivåer. Posakonazol kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av digoksin, og digoksinnivåer må kontrolleres ved oppstart eller ved seponering av posakonazolbehandling.

Sulfonylurea

Glukosekonsentrasjoner ble redusert i noen friske frivillige da glipizid ble gitt samtidig med posakonazol. Kontroll av glukosekonsentrasjoner er anbefalt hos diabetespasienter.

All-trans retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Siden ATRA metaboliseres av CYP450-enzymene i lever, særlig CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som er en sterk hemmer av CYP3A4, føre til økt eksponering for tretinoin. Dette kan resultere i økt toksisitet (spesielt hyperkalsemi). Kalsiumnivået i serum bør overvåkes og om nødvendig, bør dosejustering av tretinoin vurderes under behandling med posakonazol og i dagene etter behandling.

Venetoklaks

Sammenlignet med venetoklaks 400 mg administrert alene, økte samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, C_{max} til venetoklaks henholdsvis 1,6 ganger og 1,9 ganger, og AUC 1,9-ganger og 2,4-ganger (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for venetoklaks.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på bruk av posakonazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling. Posakonazol må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen til moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Posakonazol utskilles i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Utskillelsen av posakonazol i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Amming skal opphøre ved igangsetting av behandling med posakonazol.

Fertilitet

Posakonazol hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter ved doser opptil 180 mg/kg (3,4 ganger regimet med 300 mg tablett basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter) eller hos hunnrotter ved en dose på opptil 45 mg/kg (2,6 ganger regimet med 300 mg tablett basert på plasmakonsentrasjoner ved steady state hos pasienter). Det finnes ingen klinisk erfaring med posakonazol og effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet m.fl.) som kan påvirke kjøring/bruk av maskiner har blitt rapportert ved bruk av posakonazol. Derfor bør forsiktighet utvises.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsinformasjon stammer hovedsakelig fra studier med oral suspensjon. Sikkerheten til posakonazol mikstur, suspensjon er vurdert hos > 2 400 pasienter og friske frivillige registrert i kliniske studier og fra bivirkningsrapportering etter markedsføringstillatelse er gitt. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene inkluderte kvalme, oppkast, diaré, feber og økt bilirubin.

Sikkerheten til posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske

Sikkerheten til posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske er vurdert hos 115 pediatriske pasienter i alderen 2 år og opp til 18 år ved profylaktisk bruk.

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandlingen var økt alaninaminotransferase (2,6 %), økt aspartataminotransferase (3,5 %) og utslett (2,6 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger satt opp etter organsystem og frekvens rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	nøytropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt hemolytisk uremisk syndrom, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige: Sjeldne:	allergisk reaksjon hypersensitivitetsreaksjon
Endokrine sykdommer Sjeldne:	binyreinsuffisiens, redusert gonadotropin i blodet, pseudoaldosteronisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige: Mindre vanlige:	elektrolyttforstyrrelse, anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser Mindre vanlige: Sjeldne:	unormale drømmer, forvirringstilstand, søvnforstyrrelser psykotisk lidelse, depresjon
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	parestesi, svimmelhet, søvnighet, hodepine, dysgeusi kramper, nevropati, hypoestesi, skjelving, afasi, insomni cerebrovaskulær hendelse, encefalopati, perifer nevropati, synkope
Øyesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	tåkesyn, fotofobi, redusert synsskarphet diplopi, skotom

Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne:	svekket hørsel
Hjertesykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	lang QT-tid-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitasjoner, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi torsades de pointes, plutselig død, ventrikulær takykardi, hjerne-respiratorisk stans, hjertesvikt, myokardinfarkt
Karsykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	hypertensjon hypotensjon, vaskulitt lungeembolisme, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Sjeldne:	hoste, neseblødning, hikke, nesetetthet, pleuritisk smerte, takypné pulmonær hypertensjon, interstitiell pneumoni, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	kvalme oppkast, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet, flatulens, forstoppelse, anorektalt ubehag pankreatitt, abdominal utvidelse, enteritt, epigastrisk ubehag, oppstøt/raiping, gastroøsofageal reflukssykdom, ødem i munn gastrointestinal blødning, ileus
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	forhøyede leverfunksjonstester (økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økt GGT) hepatocellulær skade, hepatitt, gulsott, leverforstørrelse, kolestase, levertoksisitet, unormal leverfunksjon leversvikt, kolestatisk hepatitt, hepatosplenomegali, leverømhet, asteriksis
Hud- og underhudssykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	utslett, kløe munnsår, alopesi, dermatitt, erytem, petekkier Stevens-Johnsons syndrom, vesikuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige:	ryggsmarter, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige: Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, økt blodkreatinin renal tubulær acidose, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige: Sjeldne:	menstruasjonsforstyrrelse brystsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	feber, asteni, fatigue ødem, smerter, frysninger, sykdomsfølelse, ubehag i brystet, legemiddelintoleranse, føle seg nervøs, slimhinnebetennelse tungeødem, ansiktsødem
Undersøkelser Mindre vanlige:	endrede legemiddelnivåer, redusert fosfor i blodet, unormalt røntgen av bryst

* Basert på bivirkninger observert med mikstur, suspensjon, enterotabletter, konsentrat til infusjonsvæske og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

§ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

I forbindelse med bivirkningsovervåking av posakonazol mikstur, suspensjon etter markedsføring, er alvorlig leverskade med fatalt utfall rapportert (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

I kliniske studier opplevde pasienter som fikk posakonazol mikstur, suspensjon i doser opp til 1 600 mg/dag ingen andre bivirkninger enn de som ble rapportert hos pasienter ved lavere doser. Utilsiktet overdose ble observert hos en pasient som tok posakonazol mikstur, suspensjon 1 200 mg to ganger daglig i 3 dager. Ingen bivirkninger ble observert av utprøver.

Posakonazol fjernes ikke ved hemodialyse. Det er ingen spesiell behandling tilgjengelig i tilfelle overdosering med posakonazol. Støttebehandling kan vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C04.

Virkningsmekanisme

Posakonazol hemmer enzymet lanosterol-14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har *in vitro* vist å være aktiv mot følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* og arter av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, og *Rhizopus*. Mikrobiologiske data tyder på at posakonazol er aktiv mot *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*, men det finnes per i dag ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere effekten av posakonazol på disse mikroorganismene.

Følgende *in vitro* data er tilgjengelige, men deres kliniske betydning er ukjent. I en overvåkingsstudie av > 3 000 kliniske isolater av mugg fra 2010-2018, viste 90 % av ikke-*Aspergillus* sopp følgende *in vitro* minste hemmende konsentrasjon (MIC): *Mucorales* spp (n=81) av 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) av 2 mg/l; *Exophiala dermatidii* (n=15) av 0,5 mg/l, og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) av 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsatt følsomhet for posakonazol er identifisert. Den viktigste resistensmekanismen er evne til substitusjoner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologisk cut-off (ECOFF)-verdier for *Aspergillus*-spp

ECOFF-verdiene for posakonazol, som skiller den ville populasjonstypen fra isolater med ervervet resistens, er bestemt ved EUCAST metodelære.

EUCAST ECOFF-verdier:

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

Det finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-verdier tilsvarer ikke kliniske verdier.

Verdier

MIC-verdier fra EUCAST for posakonazol [følsom (S); resistent (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 finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å bestemme kliniske verdier for andre *Candida*-arter.

Kombinasjon med andre antifungale legemidler

Bruk av antifungal kombinasjonsbehandling vil ikke nedsette effekten av verken posakonazol eller andre behandlinger, men det er for tiden ingen kliniske bevis for at kombinasjonsbehandling vil gi et økt utbytte.

Klinisk erfaring

Oppsummering av «bridging»-studie med enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og konsentrat til infusjonsvæske

Farmakokinetikken og sikkerheten til posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er vurdert hos 115 pediatriske pasienter i alderen 2 år og opptil 18 år i en ikke-randomisert, multisenter, åpen, sekvensiell dose- opptrappingsstudie (Studie 097).

Immunsvakkede pediatriske pasienter med kjent eller forventet nøytropeni ble eksponert for posakonazol 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg eller 6,0 mg/kg daglig (to ganger daglig på dag 1). Alle de 115 pasientene fikk i utgangspunktet posakonazol konsentrat til infusjonsvæske i minst 7 dager, og 63 pasienter ble overført til enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Gjennomsnittlig total behandlingsvarighet (posakonazol konsentrat til infusjonsvæske, og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon) for alle behandlede pasienter var 20,6 dager (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av posakonazol er fastslått hos barn fra 2 år og opp til 18 år. Bruk av posakonazol i disse aldersgruppene støttes av data fra adekvate, velkontrollerte studier av posakonazol hos voksne og farmakokinetiske data og sikkerhetsdata fra pediatriske studier og populasjonfarmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetssignaler knyttet til bruk av posakonazol hos barn ble identifisert i pediatriske studier (se pkt. 4.8).

Sikkerhet og effekt av Noxafil hos barn under 2 år er ikke blitt fastslått.

Ingen data er tilgjengelig.

Evaluerings av elektrokardiogram

Flere tidsavpassende EKG'er ble samlet over en periode på 12 timer før og under administrering av posakonazol mikstur, suspensjon (400 mg to ganger daglig med fettrike måltider) fra 173 friske

frivillige menn og kvinner fra 18 til 85 år. Ingen klinisk relevante endringer i gjennomsnittlig QTc (Fridericia)-intervall fra baseline ble sett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten til enteropulveret og væsken til mikstur, suspensjon er omtrent 83 %. Administrering av posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon etter inntak av et fettriikt måltid hos voksne hadde ingen signifikant effekt på AUC, og resulterte i en moderat (23 % til 41 %) reduksjon i C_{max} . Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell ble ingen signifikant effekt av et måltid på posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon identifisert hos pediatriske pasienter fra 2 år og opp til 18 år. Derfor kan enteropulveret og væsken til mikstur, suspensjon administreres uavhengig av mat.

Samtidig administrering av posakonazol enteropulver og væske til mikstur, suspensjon med legemidler som påvirker gastrisk pH eller gastrisk motilitet, forventes ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetisk eksponering av posakonazol basert på likheten med enterotablettene.

En *in vitro* oppløsningsstudie ble utført for å evaluere effekten av alkohol (5, 10, 20 og 40 %) på oppløsningen av Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Resultatet viste at posakonazol ble raskere frigjort fra Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon i nærvær av alkohol *in vitro*, noe som kan forstyrre dets forsinkede frigivelsesegenskaper.

Distribusjon

Posakonazol har et distribusjonsvolum på 112 l (5,2 % RSE) basert på populasjons PK-modellering hos barn som får IV- eller PFS-formuleringer. Posakonazol har høy proteinbinding (> 98 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Biotransformasjon

Posakonazol har ingen sirkulerende hovedmetabolitter og konsentrasjonen av disse endres mest sannsynlig ikke av hemmere av CYP450-enzymene. Av de sirkulerende metabolittene er flertallet glukuronidkonjugater av posakonazol og kun små mengder av oksidative (CYP450-medierte) metabolitter er sett. De utskilte metabolittene i urin og feces tilsvarer ca. 17 % av den administrerte radiomerkede dosen.

Eliminasjon

Posakonazol elimineres sakte med en gjennomsnittlig clearance på 4,7 liter/time (3,9 % RSE) og en tilsvarende halveringstid ($t_{1/2}$) på 24 timer basert på populasjons PK-modellering hos barn som får IV eller PFS. Etter administrering av ^{14}C -posakonazol ble radioaktivitet hovedsakelig gjenfunnet i feces (77 % av den radiomerkede dosen), hvorav hovedkomponenten var utgangsstoffet (66 % av den radiomerkede dosen). Nyreclearance er en mindre eliminasjonsvei der 14 % av den radiomerkede dosen ble utskilt i urinen (< 0,2 % av den radiomerkede dosen er utgangsstoffet). Plasmakonsentrasjoner ved steady state oppnås på dag 7 etter dosering én gang daglig (to ganger daglig på dag 1) hos barn som får PFS.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Barn (< 18 år)

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell som vurderer farmakokinetikken til posakonazol og som forutsier eksponering hos pediatriske pasienter, oppnås eksponeringsmålet for gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{av}) av posakonazol ved steady state på ca. 1 200 ng/ml og $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos ca. 90 % av pasientene. med anbefalt dose posakonazol konsentrat til infusjonsvæske og enteropulver og væske til mikstur, suspensjon. Simuleringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modell, forutsier $C_{av} \geq 500$ ng/ml hos 90 % av pediatriske pasienter som veier minst 40 kg etter administrering av voksen dosering av posakonazol enterotabletter (300 mg to ganger daglig på dag 1 og 300 mg én gang daglig fra dag 2).

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen av posakonazol hos pediatrike pasienter antyder at alder, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og etnisitet ikke har noen klinisk betydning på farmakokinetikken til posakonazol.

Ingen dosejustering anbefales ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre azolsoppmidler, er effekter relatert til hemming av steroidhormonsyntese sett i toksisitetstudier med gjentatte doser av posakonazol. Adrenale suppressive effekter ble sett i toksisitetstudier hos rotter og hunder ved eksponering lik eller større enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker.

Akkumulering av fosfolipider i nevroner hos hunder ble observert ved dosering i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Dette ble ikke sett hos aper ved dosering i ett år. I 12-måneders nevrotoksisitetstudier hos hunder og aper, ble ingen funksjonelle effekter sett i det sentrale eller perifere nervesystemet ved systemisk eksponering større enn de som ble oppnådd terapeutisk.

Akkumulering av fosfolipider i lungene som resulterte i dilatering og obstruksjon av alveolene ble sett i en 2-års- studie hos rotter. Disse funnene indikerer nødvendigvis ikke et potensial for funksjonelle endringer hos mennesker.

I en ikke-klinisk studie med intravenøs administrering av posakonazol til svært unge hunder (dosert fra 2-8 ukers alder) ble det observert en økning i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse hos behandlede dyr sammenlignet med dyr i kontrollgruppen. Det ble ikke observert noen forskjell i forekomsten av hjerneventrikkelforstørrelse mellom kontroller og behandlede dyr etter den påfølgende 5 måneders behandlingsfrie perioden. Hos hunder med dette funnet var det ingen nevrologiske, atferdsmessige eller utviklingsmessige abnormiteter. Hverken ved oral administrering av posakonazol til unge hunder (4 dager til 9 måneder gamle) eller intravenøs administrering av posakonazol til unge hunder (10 uker til 23 uker) ble det sett lignende hjernefunn. Den kliniske signifikansen av dette funnet er ukjent.

Ingen effekter på elektrokardiogram, inkludert QT- og QTc-intervaller, ble sett i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos aper ved maksimal plasmakonsentrasjon 8,5 ganger større enn konsentrasjonen som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi ga ingen indikasjon på hjertedekompensasjon i en sikkerhetsfarmakologisk studie med gjentatte doser hos rotter ved systemisk eksponering 2,1 ganger større enn den som ble oppnådd terapeutisk. Økt systolisk og arterielt blodtrykk (opp til 29 mmHg) ble sett hos rotter og aper ved systemisk eksponering henholdsvis 2,1 ganger og 8,5 ganger større enn den som ble oppnådd med terapeutiske doser hos mennesker.

Reproduksjons-, peri- og postnatale utviklingsstudier ble gjennomført hos rotter. Ved eksponeringer lavere enn de som ble oppnådd ved terapeutiske doser hos mennesker, førte posakonazol til skjelettendringer og misdannelser, vanskelig fødsel, forlenget svangerskap, redusert gjennomsnittsstørrelse på kullet og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posakonazol embryotoksisk ved eksponering større enn den som ble oppnådd ved terapeutiske doser. Som for andre antimykotiske azolforbindelser, ble disse effektene på reproduksjonen antatt å være forårsaket av en behandlingsrelatert effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karsinogenitetstudier indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver

Hypromelloseacetatsuksinat

Væske

renset vann

glyserol (E 422)

metylparahydroksybenzoat (E 218)

propylparahydroksybenzoat

natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

sitronsyre, vannfri (E 330)

xantangummi (E 415)

natriumsitrat (E 331)

sakkarinnatrium (E 954)

cellulose, mikrokrySTALLinsk

karmellosenatrium

karragenankalsiumsulfattrinatriumfosfat (E 407)

sorbitoloppløsning (E 420)

kaliumsorbat (E 202)

smakstilsetning med bærsmak og søt sitrus som inneholder propylenglykol (E 1520), vann, naturlig og kunstig aroma

antiskum Af-emulsjon som inneholder polyetylglykol (E 1521), oktametylsyklotetrasiloksan, dekametylsyklopentasiloksan og poly(oksy-1,2-etandiyl), .alfa.-(1-oksooktadecyl)-.omega.-hydroksy

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering: 30 minutter

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon leveres som en pakning som inneholder:

Pakning 1: Settet inneholder 8 barnesikre doseposers til engangsbruk (PET/aluminium/LLDPE), to 3 ml (grønne) sprøyter med splittet tupp, to 10 ml (blå) sprøyter med splittet tupp, to blandebege, en 473 ml flaske (HDPE) med væske med polypropylen (PP) lukking med en forsegling i folien og et flaskeadapter for flasken med væske.

Pakning 2: En eske med seks 3 ml (grønne) og seks 10 ml (blå) sprøyter med splittet tupp.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Fullstendige detaljer om tilberedning og administrering av enteropulveret og væsken til mikstur, suspensjon finner du i bruksanvisningen som følger med settet. Foreldre og/eller omsorgspersoner bør instrueres i å lese bruksanvisningen før de forbereder og administrerer Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon.

Hver dosepose til engangsbruk inneholder 300 mg posakonazol som blandes i 9 ml væske for å få totalt 10 ml suspensjon med en endelig konsentrasjon på ca. 30 mg/ml.

Merk: KUN væsken i settet skal brukes til å tilberede Noxafil.

Merk: For å sikre levering av riktig dose, skal KUN de medfølgende sprøytene med splittet tupp brukes til klargjøring og administrering. Utformingen av sprøytene med splittet tupp forhindrer aggregering av suspensjonen under klargjøring og administrering.

Sprøyten med splittet tupp som følger med i settet, skal brukes til å administrere Noxafil med den enterale ernæringssonden. Den enterale ernæringssondens størrelse bør velges basert på hva som passer pasienten. Bruk en egnet enteral ernæringssonde basert på sondemateriale i henhold til følgende tabell.

Type	Tube material	Tube size
Magesonde	Polyuretan	16 Fr eller større
	Silikon	14 Fr eller større
Nasogastrisk sonde	PVC*	12 Fr eller større
	Polyuretan	12 Fr eller større

*PVC – polyvinyl klorid

Røret bør skylles igjen med minst 10 ml vann for å sikre at Noxafil administrert og for å tømme røret.

Etter administrering av ønsket volum kan den gjenværende suspensjonen i blandebeholderen ikke brukes på nytt og må kastes.

Dosen skal administreres oralt innen 30 minutter etter blanding.

Ikke anvendt legemiddel, løsemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 40 mg/ml mikstur, suspensjon
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også flytende glukose, natriumbenzoat (E211), benzylalkohol, propylenglykol (E1520).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

En flaske med 105 ml mikstur, suspensjon.
Måleskje

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Noxafil mikstur, suspensjon og tabletter skal IKKE brukes om hverandre.

8. UTLØPSDATO

EXP
Eventuelt gjenværende legemiddel skal kasseres fire uker etter at flasken er åpnet. Åpnet dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Noxafil mikstur

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 40 mg/ml mikstur, suspensjon
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også flytende glukose, natriumbenzoat (E211), benzylalkohol, propylenglykol (E1520).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

105 ml
mikstur, suspensjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Kastes etter 4 uker. Åpnet dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver enterotablett inneholder 100 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

24 enterotabletter
96 enterotabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Noxafil mikstur, suspensjon og tabletter skal IKKE brukes om hverandre.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

noxafil tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 100 mg enterotabletter
posakonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg posakonazol.
Hver ml inneholder 18 mg posakonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Betadex Sulfoetyl Ether Sodium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning.
Hetteglass til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/004 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Noxafil 300 mg sterilt konsentrat
posakonazol
Til intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Se pakningsvedlegget

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon
posakonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 300 mg posakonazol. Etter utblanding har enteromiksturen en konsentrasjon på ca. 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det ferdigblandede legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat, propylenglykol (E 1520) og sorbitoloppløsning (E 420). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

Denne pakningen (pakning 1) inneholder: 8 doseposer, to 3 ml og to 10 ml sprøyter med splittet tupp, to blandebegre, en flaske med væske og et flaskeadapter, og en pakning (pakning 2) som inneholder: seks ekstra 3 ml og seks ekstra 10 ml sprøyter med splittet tupp.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er IKKE byttbar med Noxafil mikstur, suspensjon.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Etter blanding må enteromiksturen brukes innen 30 minutter.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

noxafil 300 mg pulver til mikstur, suspensjon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG – Pakning 1 (av 2)

NOXAFIL 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon
posakonazol

Pakning 1 (av 2)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 300 mg posakonazol. Etter utblanding har enteromiksturen en konsentrasjon på ca. 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det ferdigblandede legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat, propylenglykol (E 1520) og sorbitoloppløsning (E 420). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

Denne pakningen inneholder: 8 doseposer, to 3 ml og to 10 ml sprøyter med splittet tupp, to blandebege, en flaske med væske og et flaskeadapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon er IKKE byttbar med Noxafil mikstur, suspensjon.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Etter blanding må enteromiksturen brukes innen 30 minutter.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/320/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

noxafil 300 mg pulver til mikstur, suspensjon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR DOSEPOSE for NOXAFIL 300 mg enteropulver til mikstur, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Noxafil 300 mg enteropulver til mikstur, suspensjon
posakonazol

oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MSD

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT for flasken med VÆSKE som skal brukes med Noxafil 300 mg enteropulver til mikstur, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oppløsningsmiddel for Noxafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat, propylenglykol (E 1520) og sorbitoloppløsning (E 420). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

473 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Omrystes kraftig før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/05/320/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG – Pakning 2 (av 2) – EKSTRA SPRØYTER til bruk med Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kun til bruk med settet med **Noxafil 300 mg** enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

Pakning 2 (av 2)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Denne esken inneholder seks 3 ml og seks 10 ml sprøyter med splittet tupp, som er pakket hver for seg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN****7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Les bruksanvisningen som følger med settet med Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Ikke relevant

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Noxafil 40 mg/ml mikstur, suspensjon posakonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Noxafil
3. Hvordan du tar Noxafil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Noxafil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot

Noxafil inneholder et legemiddel som heter posakonazol. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antifungale” legemidler. Det brukes til å forebygge og behandle mange ulike soppinfeksjoner.

Dette legemidlet virker ved å drepe eller stoppe veksten av noen typer sopp som kan forårsake infeksjoner.

Noxafil kan brukes til voksne for å behandle følgende typer soppinfeksjoner når andre soppdrepende legemidler ikke virker eller du har måttet slutte å ta dem:

- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Aspergillus*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med soppmidlene amfotericin B eller itrakonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Fusarium*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med amfotericin B eller når amfotericin B måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp som gir tilstanden kromoblastmykose og mycetom som ikke er blitt bedre ved behandling med itrakonazol eller når itrakonazolbehandling måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av en sopp kalt *Coccidioides* som ikke er blitt bedre ved behandling med en eller flere av amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner i munn eller svelg (kjent som trøske) fremkalt av soppen *Candida*, som ikke har blitt behandlet tidligere.

Dette legemidlet kan også brukes for å forebygge soppinfeksjoner hos voksne pasienter med høy risiko for å få soppinfeksjoner, som:

- pasienter som har et svakt immunsystem som følge av kjemoterapi mot “akutt myelogen leukemi” (AML) eller “myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- pasienter som får “høydose immunsuppressiv behandling” etter “hematopoetisk stamcelletransplantasjon” (HSCT).

2. Hva du må vite før du bruker Noxafil

Bruk ikke Noxafil

- dersom du er allergisk overfor posakonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, kinidin, noen legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- dersom du nettopp har begynt å ta venetoklaks eller venetoklaksdosen din økes sakte under behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andre legemidler og Noxafil” nedenfor for ytterligere informasjon, samt informasjon om andre legemidler som kan interagere med Noxafil.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom du:

- har hatt en allergisk reaksjon på et annet legemiddel mot sopp som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol.
- har eller noen gang har hatt leverproblemer. Du kan ha behov for å ta blodprøver mens du bruker dette legemidlet.
- utvikler alvorlig diaré eller oppkast da disse tilstandene kan begrense effektiviteten av dette legemidlet.
- har en unormal hjerterytme (EKG) som viser et problem kalt langt QTc-intervall
- har en svakhet i hjertemuskelen eller hjertesvikt
- har en veldig langsom hjerterytme
- har en hjerterytmeforstyrrelse
- har problemer med mengden av kalium, magnesium eller kalsium i blodet
- får vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (legemidler til behandling av kreft).
- får venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Dersom du utvikler alvorlig diaré eller oppkast (er uvel) mens du bruker Noxafil, kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart, da dette kan føre til at legemidlet ikke fungerer optimalt. Se avsnitt 4 for ytterligere informasjon.

Barn

Noxafil mikstur, suspensjon skal ikke brukes av barn og ungdom (17 år og yngre).

Andre legemidler og Noxafil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Noxafil hvis du bruker noen av følgende:

- terfenadin (brukes mot allergi)
- astemizol (brukes mot allergi)
- cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- pimoqid (brukes ved symptomer på Tourettes syndrom og psykisk sykdom)
- halofantrin (brukes mot malaria)
- kinidin (brukes ved unormal hjerterytme).

Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til svært alvorlige forandringer i hjerterytmen.

- legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, som brukes til behandling av migræne. Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til en alvorlig reduksjon av blodtilførsel til fingre eller tær og som kan forårsake skade.
- et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som brukes til behandling av høyt kolesterol.
- venetoklaks når det brukes i starten av behandlingen av en type kreft, kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Andre legemidler

Se på listen angitt ovenfor over legemidler du ikke må ta når du bruker Noxafil. I tillegg til legemidlene nevnt over, er det andre legemidler som medfører risiko for rytmeproblemer som kan bli større når de tas med Noxafil. Fortell legen din om alle legemidlene du tar (reseptpliktige og reseptfrie).

Noen legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Noxafil gjennom å øke mengden Noxafil i blodet.

Følgende legemidler kan nedsette effekten av Noxafil ved å redusere mengden av Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (brukes ved visse infeksjoner). Dersom du allerede bruker rifabutin, trenger du å få tatt en blodprøve og du må være oppmerksom på enkelte mulige bivirkninger av rifabutin.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (brukes for å behandle eller forhindre epileptiske anfall).
- efavirenz og fosamprenavir, til behandling av hivinfeksjon.
- legemidler som brukes for å redusere magesyre slik som cimetidin og ranitidin eller omeprazol og lignende legemidler som kalles protonpumpehemmere.

Noxafil kan eventuelt øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler gjennom å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Disse legemidlene inkluderer:

- vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (brukes til å behandle kreft)
- venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft)
- ciklosporin (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- takrolimus og sirolimus (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- rifabutin (brukes ved visse infeksjoner)
- legemidler som brukes til å behandle hiv kalt proteasehemmere (inkludert lopinavir og atazanavir som gis med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andre “benzodiazepiner” (brukes som beroligende eller som muskelavslappende)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “kalsiumkanalblokkere” (brukes mot høyt blodtrykk)
- digoksin (brukes ved hjertesvikt)
- glipizid eller andre “sulfonylurea”-midler (brukes ved for høyt blodsukker).
- all-trans retinsyre (ATRA), også kalt tretinoin (brukes til å behandle visse typer blodkreft).

Snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Inntak av Noxafil sammen med mat og drikke

For å bedre opptaket av posakonazol, bør det når det er mulig tas under eller rett etter et måltid eller en næringsdrikk (se avsnitt 3 "Hvordan du bruker Noxafil"). Det finnes ingen informasjon om effekten av alkohol på posakonazol.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Bruk ikke Noxafil hvis du er gravid hvis ikke legen din har bedt deg gjøre det. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikkert prevensjonsmiddel når du tar dette legemidlet. Kontakt legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Noxafil.

Du skal ikke amme mens du bruker Noxafil da små mengder kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, søvnig eller ha tåkesyn mens du bruker Noxafil, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner dersom dette oppstår, og kontakt legen din.

Noxafil inneholder glukose

Noxafil inneholder ca. 1,75 g glukose per 5 ml mikstur. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Noxafil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml mikstur, og er så godt som "natriumfritt".

Noxafil inneholder natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 10 mg natriumbenzoat (E211) per 5 ml mikstur.

Noxafil inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,25 mg benzylalkohol per 5 ml mikstur. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Noxafil inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder opptil 24,75 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml mikstur.

3. Hvordan du bruker Noxafil

Ikke bytt mellom å bruke Noxafil mikstur, suspensjon og Noxafil tabletter eller Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon uten å snakke med legen din eller apoteket, fordi et slikt bytte kan medføre uteblitt effekt eller en økt risiko for bivirkninger.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil kontrollere responsen og tilstanden din for å bestemme hvor lenge Noxafil skal gis og om det er nødvendig med endringer i den daglige dosen.

Tabellen nedenfor viser den anbefalte dosen og behandlingsvarigheten som avhenger av hvilken type infeksjon du har og som kan tilpasses individuelt for deg av legen din. Ikke tilpass dosen selv eller endre behandlingsregimet før du har snakket med legen din.

Når det er mulig bør du ta posakonazol under eller umiddelbart etter inntak av mat eller en næringsdrikk.

Indikasjon	Anbefalt dose og behandlingsvarighet
Behandling av motstandsdyktige soppinfeksjoner (<i>invasiv Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Kromoblastmykose/Mycetom</i> <i>Koksidiodomykose</i>)	Den anbefalte dosen er 200 mg (én 5 ml skje) fire ganger daglig. Alternativt, hvis legen din anbefaler det kan du ta 400 mg (to 5 ml skjeer) to ganger daglig forutsatt at du kan ta begge doser under eller etter et måltid eller næringsdrikk.
Førstegangsbehandling av trøske	På første behandlingsdag, ta 200 mg (én 5 ml skje) én gang. Etter første dag, ta 100 mg (2,5 ml) én gang daglig.
Forebygging av alvorlige soppinfeksjoner	Ta 200 mg (én 5 ml skje) tre ganger daglig.

Dersom du tar for mye av Noxafil

Dersom du er bekymret for at du kan ha tatt for mye, kontakt legen din eller helsepersonell umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Noxafil

Dersom du har glemt en dose, ta den så fort som mulig og fortsett som før. Dersom det imidlertid nesten er tid for din neste dose, ta dosen til avtalt tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger - du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- kvalme eller oppkast (føler deg eller er uvel), diaré
- tegn på leverproblemer – inkluderer gulhet i huden eller det hvite i øynene, uvanlig mørk urin eller blek avføring, følelse av uvelhet uten grunn, mageproblemer, tap av appetitt eller uvanlig tretthet og slapphet, en økning i antall leverenzymmer påvist ved blodprøver
- allergisk reaksjon

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 10 personer:

- endring av saltnivå i blodet påvist ved blodprøver – inkluderer tegn som følelse av forvirring eller svakhet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kribling, kløe, krypende følelse, prikking eller brennende følelse
- hodepine
- lavt kaliumnivå – påvist ved blodprøver
- lavt magnesiumnivå – påvist ved blodprøver
- høyt blodtrykk
- tap av appetitt, magesmerter eller urolig mage, luft i magen, munntørrehet, smaksforandringer
- halsbrann (en brennende følelse i brystet som stiger opp til halsen)
- lavt antall "nøytrofile", en type hvite blodceller (nøytropeni) – kan føre til økt risiko for infeksjoner og kan påvises ved blodprøver
- feber
- følelse av svakhet, svimmelhet, slapphet eller søvnighet
- utslett
- kløe
- forstoppelse

- ubehag i endetarmen

Mindre vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- anemi – inkluderer tegn som hodepine, følelse av slapphet eller svimmelhet, være andpusten eller blek og ha lavt hemoglobinnivå påvist ved blodprøver
- lavt antall blodplater (trombocytopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til blødninger
- lavt antall “leukocytter”, en type hvite blodceller (leukopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til økt risiko for infeksjoner
- økt antall “eosinofile”, en type hvite blodceller (eosinofili) – kan opptre hvis du har betennelse
- betennelse i blodkar
- problemer med hjerterytmen
- anfall (kramper)
- nerveskader (nevropati)
- unormal hjerterytme – påvist ved en herteundersøkelse (EKG), hjertebank, langsam eller rask hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- avbrutt oksygentilførsel til milten (miltinfarkt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- alvorlige nyreproblemer – inkluderer tegn som mer eller mindre vannlatning, med uvanlig farge på urinen
- høyt kreatininnivå i blodet – påvist ved blodprøver
- hoste, hikke
- neseblødninger
- alvorlig skarp brystsmerte ved innpust (“pleurittisk” smerte)
- opphovning av lymfekjertler (lymfadenopati)
- redusert følsomhet, særlig i huden
- skjelving
- høyt eller lavt blodsukkernivå
- tåkesyn, lysfølsomhet
- hårtap (alopeci)
- munnsår
- skjelving, generell følelse av uvelhet
- smerter, rygg- eller nakkesmerter, smerter i armer eller bein
- ansamling av vann i kroppen (ødem)
- menstruasjonsproblemer (unormal vaginal blødning)
- manglende evne til å sove (søvnløshet)
- helt eller delvis vansker med å snakke
- hevelse i munnen
- unormale drømmer eller vanskelig å sove
- problemer med koordinering og balanse
- slimhinnebetennelse
- nesetetthet
- pusteproblemer
- ubehag i brystet
- følelse av oppblåsthet
- lett til alvorlig kvalme, oppkast, kramper og diaré, vanligvis forårsaket av et virus, magesmerter
- raping
- føle seg nervøs

Sjeldne: følgende kan påvirke opp til 1 av 1 000 personer

- lungebetennelse – inkluderer tegn som kortpustethet og produksjon av misfarget slim
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal hypertensjon) kan føre til alvorlig skade på lungene og hjertet
- blodproblemer som uvanlig blodlevring eller langvarig blødning

- alvorlig allergisk reaksjon, inkludert utbredt sviende utslett og hudavskalling
- psykiske problemer, som å høre stemmer eller se ting som ikke eksisterer
- besvimelse
- problemer med å tenke eller snakke, ha rykninger, særlig i hendene, som du ikke kan kontrollere
- hjerneslag – inkluderer tegn som smerter, svakhet, nummenhet eller kribling i armer og bein
- har en blind eller mørk flekk i synsfeltet
- hjertesvikt eller hjerteinfarkt som kan føre til at hjertet stopper å slå og dødsfall, hjerterytmeproblemer med plutselig dødsfall
- blodpropper i bena (dyp venetrombose) – inkluderer tegn som intense smerter eller hevelse i bena
- blodpropper i lungene (lungeemboli) – inkluderer tegn som kortpustethet eller smerter ved pusting
- blødninger i mage eller tarm – inkluderer tegn som blodig oppkast eller blod i avføringen
- en blokkering i tarmen (intestinal obstruksjon), spesielt i “ileum”. Blokkeringen vil forhindre tarminnholdet fra å passere igjennom til nedre del av tarmen – inkluderer tegn som oppblåst følelse, oppkast, alvorlig forstoppelse, tap av matlyst og kramper
- “hemolytisk uremisk syndrom” når røde blodceller sprekker (hemolyse), som kan oppstå med eller uten nyresvikt
- “pancytopeni” et lavt antall blodceller (røde og hvite blodlegemer og blodplater) påvist ved blodprøver
- store lilla flekker i huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt eller tunge
- depresjon
- dobbeltsyn
- brystmerter
- binyrer som ikke fungerer optimalt – kan føre til svakhet, tretthet, tap av matlyst, misfarging av huden
- hypofyse som ikke fungerer optimalt – kan føre til lave blodnivåer av enkelte hormoner som påvirker funksjonen av de mannlige og kvinnelige kjønnsorganer
- problemer med hørselen
- pseudoaldosteronisme, som resulterer i høyt blodtrykk med lavt kaliumnivå (vist i blodprøve)

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås fra tilgjengelige data

- noen pasienter har også rapportert at de føler seg forvirret etter å ha tatt Noxafil.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Noxafil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke fryses.

Dersom du har mikstur igjen i flasken mer enn fire uker etter åpning, skal du ikke bruke legemidlet. Returner flasken med rester til apoteket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Noxafil

- Virkestoffet i Noxafil er posakonazol. Hver milliliter mikstur inneholder 40 milligram posakonazol.
- Andre innholdsstoffer i miksturen er polysorbat 80, simetikon, natriumbenzoat (E211), natriumsitrat, sitronsyre, glyserol, xantangummi, flytende glukose, titandioksid (E171), kunstig kirsebærsmak som inneholder benzylalkohol og propylenglykol (E1520) og renset vann.

Hvordan Noxafil ser ut og innholdet i pakningen

Noxafil er en hvit mikstur med kirsebærsmak, pakket i ravgule 105 ml glassflasker. En måleskje følger med hver flaske for å måle doser på 2,5 ml og 5 ml av miksturen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Noxafil 100 mg enterotabletter posakonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Noxafil
3. Hvordan du tar Noxafil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Noxafil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot

Noxafil inneholder et legemiddel som heter posakonazol. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antifungale” legemidler. Det brukes til å forebygge og behandle mange ulike soppinfeksjoner.

Dette legemidlet virker ved å drepe eller stoppe veksten av noen typer sopp som kan forårsake infeksjoner.

Noxafil kan brukes til voksne for å behandle soppinfeksjoner forårsaket av sopp av typen *Aspergillus*.

Noxafil kan brukes til voksne og barn fra 2 år som veier mer enn 40 kg for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Aspergillus*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med soppmidlene amfotericin B eller itraconazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes;
- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Fusarium*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med amfotericin B eller når amfotericin B måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp som gir tilstanden “kromoblastmykose” og “mycetom” som ikke er blitt bedre ved behandling med itraconazol eller når itraconazolbehandling måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av en sopp kalt *Coccidioides* som ikke er blitt bedre ved behandling med en eller flere av amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,

Dette legemidlet kan også brukes for å forebygge soppinfeksjoner hos voksne og barn fra 2 år som veier mer enn 40 kg med høy risiko for å få soppinfeksjoner, slik som:

- pasienter som har et svakt immunsystem som følge av kjemoterapi mot “akutt myelogen leukemi” (AML) eller “myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- pasienter som får “høydose immunsuppressiv behandling” etter “hematopoetisk stamcelletransplantasjon” (HSCT).

2. Hva du må vite før du bruker Noxafil

Bruk ikke Noxafil

- dersom du er allergisk overfor posakonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, noen legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- dersom du nettopp har begynt å ta venetoklaks eller venetoklaksdosen din økes sakte under behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andre legemidler og Noxafil” nedenfor for ytterligere informasjon, samt informasjon om andre legemidler som kan interagere med Noxafil.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom du:

- har hatt en allergisk reaksjon på et annet legemiddel mot sopp som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol eller vorikonazol.
- har eller noen gang har hatt leverproblemer. Du kan ha behov for å ta blodprøver mens du bruker dette legemidlet.
- utvikler alvorlig diaré eller oppkast da disse tilstandene kan begrense effektiviteten av dette legemidlet.
- har en unormal hjerterytme (EKG) som viser et problem kalt langt QTc-intervall
- har en svakhet i hjertemuskelen eller hjertesvikt
- har en veldig langsom hjerterytme
- har en hjerterytmeforstyrrelse
- har problemer med kalium-, magnesium- eller kalsiumnivået i blodet
- får vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (legemidler til behandling av kreft).
- får venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Dersom du utvikler alvorlig diaré eller oppkast (er uvel) mens du bruker Noxafil, kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart, da dette kan føre til at legemidlet ikke fungerer optimalt. Se avsnitt 4 for ytterligere informasjon.

Barn

Noxafil bør ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og Noxafil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Noxafil hvis du bruker noen av følgende:

- terfenadin (brukes mot allergi)
- astemizol (brukes mot allergi)
- cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- pimozid (brukes ved symptomer på Tourettes syndrom og psykisk sykdom)
- halofantrin (brukes mot malaria)
- kinidin (brukes ved unormal hjerterytme).

Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til svært alvorlige forandringer i hjerterytmen.

- legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, som brukes til behandling av migræne. Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til en alvorlig reduksjon av blodtilførsel til fingre eller tær og som kan forårsake skade.
- et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som brukes til behandling av høyt kolesterol.
- venetoklaks når det brukes i starten av behandlingen av en type kreft, kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Andre legemidler

Se på listen angitt ovenfor over legemidler du ikke må ta når du bruker Noxafil. I tillegg til legemidlene nevnt over, er det andre legemidler som medfører risiko for hjerterytmeproblemer som kan bli større når de tas med Noxafil. Fortell legen din om alle legemidlene du tar (reseptpliktige og reseptfrie).

Noen legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Noxafil gjennom å øke mengden Noxafil i blodet.

Følgende legemidler kan nedsette effekten av Noxafil ved å redusere mengden av Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (brukes ved visse infeksjoner). Dersom du allerede bruker rifabutin, trenger du å få tatt en blodprøve og du må være oppmerksom på enkelte mulige bivirkninger av rifabutin.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (brukes for å behandle eller forhindre epileptiske anfall).
- efavirenz og fosamprenavir, til behandling av hivinfeksjon.

Noxafil kan eventuelt øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler gjennom å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Disse legemidlene inkluderer:

- vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (brukes til å behandle kreft)
- venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft)
- ciklosporin (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- takrolimus og sirolimus (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- rifabutin (brukes ved visse infeksjoner)
- legemidler som brukes til å behandle hiv kalt proteasehemmere (inkludert lopinavir og atazanavir som gis med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andre “benzodiazepiner” (brukes som beroligende eller som muskelavslappende)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “kalsiumkanalblokkere” (brukes mot høyt blodtrykk)
- digoksin (brukes ved hjertesvikt)
- glipizid eller andre “sulfonylurea”-midler (brukes ved høyt blodsukker).
- all-trans retinsyre (ATRA), også kalt tretinoin (brukes til å behandle visse typer blodkreft).

Snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Bruk ikke Noxafil hvis du er gravid, hvis ikke legen din har bedt deg gjøre det.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikkert prevensjonsmiddel når du tar dette legemidlet. Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Noxafil.

Du skal ikke amme mens du bruker Noxafil da små mengder kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, søvnig eller ha tåkesyn mens du bruker Noxafil, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner dersom dette oppstår, og kontakt legen din.

Noxafil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Noxafil

Ikke bytt mellom Noxafil tabletter og Noxafil mikstur, suspensjon uten å snakke med legen din eller apoteket, fordi et slikt bytte kan medføre uteblitt effekt eller en økt risiko for bivirkninger.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Vanlig dose er 300 mg (tre 100 mg tabletter) 2 ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg (tre 100 mg tabletter) 1 gang daglig.

Behandlingsvarigheten kan avhenge av hvilken type infeksjon du har og kan tilpasses individuelt for deg av legen din. Ikke tilpass dosen selv eller endre behandlingsregimet før du har snakket med legen din.

Bruk av dette legemidlet

- Tabletten svelges hel med vann.
- Ikke knus, tygg, del eller løs opp tabletten.
- Tabletten kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Noxafil

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du tror at du kan ha tatt for mye av Noxafil.

Dersom du har glemt å ta Noxafil

- Dersom du har glemt en dose, ta den så fort du husker det.
- Dersom det imidlertid nesten er tid for din neste dose, hopp over den glemte dosen og fortsett med din vanlige doseringsplan.
- Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger - du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- kvalme eller oppkast (føler deg eller er uvel), diaré
- tegn på leverproblemer – inkluderer gulhet i huden eller det hvite i øynene, uvanlig mørk urin eller blek avføring, følelse av uvelhet uten grunn, mageproblemer, tap av appetitt eller uvanlig tretthet og slapphet, en økning i antall leverenzymmer påvist ved blodprøver

- allergisk reaksjon

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 10 personer

- endring av saltnivå i blodet påvist ved blodprøver – inkluderer tegn som følelse av forvirring eller svakhet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kribling, kløe, krypende følelse, prikking eller brennende følelse
- hodepine
- lavt kaliumnivå – påvist ved blodprøver
- lavt magnesiumnivå – påvist ved blodprøver
- høyt blodtrykk
- tap av appetitt, magesmerter eller urolig mage, luft i magen, munntørrehet, smaksforandringer
- halsbrann (en brennende følelse i brystet som stiger opp til halsen)
- lavt antall “nøytrofile”, en type hvite blodceller (nøytropeni) – kan føre til økt risiko for infeksjoner og kan påvises ved blodprøver
- feber
- følelse av svakhet, svimmelhet, slapphet eller søvnighet
- utslett
- kløe
- forstoppelse
- ubehag i endetarmen

Mindre vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- anemi – inkluderer tegn som hodepine, følelse av slapphet eller svimmelhet, være andpusten eller blek og ha lavt hemoglobinnivå påvist ved blodprøver
- lavt antall blodplater (trombocytopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til blødninger
- lavt antall “leukocytter”, en type hvite blodceller (leukopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til økt risiko for infeksjoner
- økt antall “eosinofile”, en type hvite blodceller (eosinofili) – kan opptre hvis du har betennelse
- betennelse i blodkar
- problemer med hjerterytmen
- anfall (kramper)
- nerveskader (nevropati)
- unormal hjerterytme – påvist ved en hjernteundersøkelse (EKG), hjertebank, langsam eller rask hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- avbrutt oksygentilførsel til milten (miltinfarkt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- alvorlige nyreproblemer – inkluderer tegn som mer eller mindre vannlatning, med uvanlig farge på urinen
- høyt kreatininnivå i blodet – påvist ved blodprøver
- hoste, hikke
- neseblødninger
- alvorlig skarp brystsmerte ved innpust (“pleurittisk” smerte)
- opphovning av lymfekjertler (lymfadenopati)
- redusert følsomhet, særlig i huden
- skjelving
- høyt eller lavt blodsukternivå
- tåkesyn, lysfølsomhet
- hårtap (alopesi)
- munnsår
- skjelving, generell følelse av uvelhet

- smerter, rygg- eller nakkesmerter, smerter i armer eller bein
- ansamling av vann i kroppen (ødem)
- menstruasjonsproblemer (unormal vaginal blødning)
- manglende evne til å sove (søvnløshet)
- helt eller delvis vansker med å snakke
- hevelse i munnen
- unormale drømmer eller vanskelig å sove
- problemer med koordinering og balanse
- slimhinnebetennelse
- nesetetthet
- pusteproblemer
- ubehag i brystet
- følelse av oppblåsthet
- lett til alvorlig kvalme, oppkast, kramper og diaré, vanligvis forårsaket av et virus, magesmerter
- raping
- føle seg nervøs

Sjeldne: følgende kan påvirke opp til 1 av 1 000 personer

- lungebetennelse – inkluderer tegn som kortpustethet og produksjon av misfarget slim
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal hypertensjon) kan føre til alvorlig skade på lungene og hjertet
- blodproblemer som uvanlig blodlevring eller langvarig blødning
- alvorlig allergisk reaksjon, inkludert utbredt sviende utslett og hudavskalling
- psykiske problemer, som å høre stemmer eller se ting som ikke eksisterer
- besvimelse
- problemer med å tenke eller snakke, ha rykninger, særlig i hendene, som du ikke kan kontrollere
- hjerneslag – inkluderer tegn som smerter, svakhet, nummenhet eller kribling i armer og bein
- har en blind eller mørk flekk i synsfeltet
- hjertesvikt eller hjerteinfarkt som kan føre til at hjertet stopper å slå og dødsfall, hjerterytmeproblemer med plutselig dødsfall
- blodpropper i bena (dyp venetrombose) – inkluderer tegn som intense smerter eller hevelse i bena
- blodpropper i lungene (lungeemboli) – inkluderer tegn som kortpustethet eller smerter ved pusting
- blødninger i mage eller tarm – inkluderer tegn som blodig oppkast eller blod i avføringen
- en blokkering i tarmen (intestinal obstruksjon), spesielt i “ileum”. Blokkeringen vil forhindre tarminnholdet fra å passere igjennom til nedre del av tarmen – inkluderer tegn som oppblåst følelse, oppkast, alvorlig forstoppelse, tap av matlyst og kramper
- “hemolytisk uremisk syndrom” når røde blodceller sprekker (hemolyse), som kan oppstå med eller uten nyresvikt
- “pancytopeni” et lavt antall blodceller (røde og hvite blodlegemer og blodplater) påvist ved blodprøver
- store lilla flekker i huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt eller tunge
- depresjon
- dobbeltsyn
- brystmerter
- binyrer som ikke fungerer optimalt – kan føre til svakhet, tretthet, tap av matlyst, misfarging av huden
- hypofyse som ikke fungerer optimalt – kan føre til lave blodnivåer av enkelte hormoner som påvirker funksjonen av de mannlige og kvinnelige kjønnsorganer
- problemer med hørselen
- pseudoaldosteronisme, som gir høyt blodtrykk med et lavt kaliumnivå (påvist ved blodprøve)

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås fra tilgjengelige data

- noen pasienter har også rapportert at de føler seg forvirret etter å ha tatt Noxafil.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Noxafil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Noxafil

- Virkestoffet i Noxafil er posakonazol. Hver tablett inneholder 100 mg posakonazol.
- Andre innholdsstoffer er hypromelloseacetatsuksinat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), silika til dental bruk, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum, gult jernoksid (E172).

Hvordan Noxafil ser ut og innholdet i pakningen

Noxafil enterotabletter er gule og kapselformede, og preget med "100" på den ene siden. De er pakket i blisterbrett og leveres i esker med 24 (2x12) eller 96 (8x12) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning posakonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Noxafil
3. Hvordan du tar Noxafil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Noxafil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot

Noxafil inneholder et legemiddel som heter posakonazol. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antifungale” legemidler. Noxafil brukes til å forebygge og behandle mange ulike soppinfeksjoner.

Noxafil virker ved å drepe eller stoppe veksten av noen typer sopp som kan forårsake infeksjoner.

Noxafil kan brukes til voksne for å behandle soppinfeksjoner forårsaket av sopp av typen *Aspergillus*.

Noxafil kan brukes til voksne og barn fra 2 år for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Aspergillus*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med soppmidlene amfotericin B eller itraconazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Fusarium*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med amfotericin B eller når amfotericin B måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp som gir tilstanden “kromoblastmykose” og “mycetom” som ikke er blitt bedre ved behandling med itraconazol eller når itraconazolbehandling måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av en sopp kalt *Coccidioides* som ikke er blitt bedre ved behandling med en eller flere av amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes.

Noxafil kan også brukes for å forebygge soppinfeksjoner hos voksne og barn fra 2 års alder med høy risiko for å få soppinfeksjoner, som:

- pasienter som har et svakt immunsystem som følge av kjemoterapi mot “akutt myelogen leukemi” (AML) eller “myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- pasienter som får “høydose immunsuppressiv behandling” etter “hematopoetisk stamcelletransplantasjon” (HSCT).

2. Hva du må vite før du bruker Noxafil

Bruk ikke Noxafil

- dersom du er allergisk overfor posakonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du bruker terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, noen legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- dersom du nettopp har begynt å ta venetoklaks eller venetoklaksdosen din økes sakte under behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andre legemidler og Noxafil” nedenfor for informasjon om andre legemidler som kan interagere med Noxafil.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom du:

- har hatt en allergisk reaksjon på et annet legemiddel mot sopp som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol eller vorikonazol
- har eller noen gang har hatt leverproblemer. Du kan ha behov for å ta blodprøver mens du bruker Noxafil
- har en unormal hjerterytme (EKG) som viser et problem kalt langt QTc-intervall
- har en svakhet i hjertemuskelen eller hjertesvikt
- har en veldig langsom hjerterytme
- har en hjerterytmeforstyrrelse
- har problemer med kalium-, magnesium- eller kalsiumnivået i blodet
- får vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (legemidler til behandling av kreft).
- får venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Barn

Noxafil bør ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og Noxafil

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Noxafil hvis du bruker noen av følgende:

- terfenadin (brukes mot allergi)
- astemizol (brukes mot allergi)
- cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- pimozid (brukes ved symptomer på Tourettes syndrom og psykisk sykdom)
- halofantrin (brukes mot malaria)
- kinidin (brukes ved unormal hjerterytme).

Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til svært alvorlige forandringer i hjerterytmen.

- legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, som brukes til behandling av migrene. Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til en alvorlig reduksjon av blodtilførsel til fingre eller tær og som kan forårsake skade.
- et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som brukes til behandling av høyt kolesterol.

- venetoklaks når det brukes i starten av behandlingen av en type kreft, kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Andre legemidler

Se på listen angitt ovenfor over legemidler du ikke må ta når du bruker Noxafil. I tillegg til legemidlene nevnt over, er det andre legemidler som medfører risiko for rytmeproblemer som kan bli større når de tas med posakonazol. Fortell legen din om alle legemidlene du tar (reseptpliktige og reseptfrie).

Noen legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Noxafil gjennom å øke mengden Noxafil i blodet.

Følgende legemidler kan nedsette effekten av Noxafil ved å redusere mengden av Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (brukes ved visse infeksjoner). Dersom du allerede bruker rifabutin, trenger du å få tatt en blodprøve og du må være oppmerksom på enkelte mulige bivirkninger av rifabutin.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon (brukes for å behandle eller forhindre epileptiske anfall).
- efavirenz og fosamprenavir, til behandling av hivinfeksjon.

Noxafil kan eventuelt øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler gjennom å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Disse legemidlene inkluderer:

- vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (brukes til å behandle kreft)
- venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft)
- ciklosporin (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- takrolimus og sirolimus (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- rifabutin (brukes ved visse infeksjoner)
- legemidler som brukes til å behandle hiv kalt proteasehemmere (inkludert lopinavir og atazanavir som gis med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andre “benzodiazepiner” (brukes som beroligende eller som muskelavslappende)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “kalsiumkanalblokkere” (brukes mot høyt blodtrykk)
- digoksin (brukes ved hjertesvikt)
- glipizid eller andre “sulfonylurea”-midler (brukes ved høyt blodsukker).
- all-trans retinsyre (ATRA), også kalt tretinoin (brukes til å behandle visse typer blodkreft).

Snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Bruk ikke Noxafil hvis du er gravid, hvis ikke legen din har bedt deg gjøre det.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikkert prevensjonsmiddel når du bruker Noxafil. Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du bruker Noxafil.

Du skal ikke amme mens du bruker Noxafil da små mengder kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, søvnig eller ha tåkesyn mens du bruker Noxafil, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner dersom dette oppstår, og kontakt legen din.

Noxafil inneholder natrium

Den maksimale daglig dosen av dette legemidlet inneholder 924 mg natrium (finnes i bordsalt). Dette tilsvarer 46 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Snakk med legen din eller apoteket hvis du trenger Noxafil 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

Noxafil inneholder syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 6 680 mg syklodekstrin per hetteglass.

3. Hvordan du bruker Noxafil

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne er 300 mg to ganger daglig den første dagen, deretter 300 mg en gang daglig.

Den anbefalte dosen for barn i alderen 2-18 år er 6 mg/kg til maksimalt 300 mg to ganger daglig på den første dagen, deretter 6 mg/kg til maksimalt 300 mg en gang daglig.

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vil bli fortynnet til korrekt konsentrasjon av farmasøyt eller sykepleier.

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vil alltid bli tilberedt og gitt til deg av helsepersonell.

Du vil motta Noxafil:

- gjennom en plastslange plassert i blodåren din (intravenøs infusjon)
- vanligvis over 90 minutter

Behandlingsvarigheten kan avhenge av hvilken type infeksjon du har eller hvor lenge immunforsvaret ditt ikke fungerer som det skal, og kan tilpasses individuelt for deg av legen din. Ikke tilpass dosen selv eller endre behandlingsregimet før du har snakket med legen din.

Dersom du har glemt å ta Noxafil

Da du vil bli gitt dette legemidlet under medisinsk tilsyn, er det lite sannsynlig at en dose vil bli glemt. Snakk likevel med lege eller farmasøyt dersom du tror at en dose er blitt glemt.

Du skal ikke oppleve noen effekt når behandlingen med Noxafil er blitt stoppet av legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger - du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- kvalme eller oppkast (føler deg eller er uvel), diaré
- tegn på leverproblemer, inkludert gulhet i huden eller det hvite i øynene, uvanlig mørk urin eller blek avføring, følelse av uvelhet uten grunn, mageproblemer, tap av appetitt eller uvanlig tretthet og slapphet, en økning i antall leverenzymmer påvist ved blodprøver
- allergisk reaksjon

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 10 personer

- endring av saltnivå i blodet påvist ved blodprøver – inkluderer tegn som følelse av forvirring eller svakhet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kribling, kløe, krypende følelse, prikking eller brennende følelse
- hevelse, rødhet og ømhet langs blodåren som Noxafil ble gitt i
- hodepine
- lavt kaliumnivå – påvist ved blodprøver
- lavt magnesiumnivå – påvist ved blodprøver
- høyt blodtrykk
- tap av appetitt, magesmerter eller urolig mage, luft i magen, munntørrehet, smaksforandringer
- halsbrann (en brennende følelse fra brystet og opp mot halsen)
- lavt antall “nøytrofile”, en type hvite blodceller (nøytropeni) – kan føre til økt risiko for infeksjoner og kan påvises ved blodprøver
- feber
- følelse av svakhet, svimmelhet, slapphet eller søvnighet
- utslett
- kløe
- forstoppelse
- ubehag i endetarmen

Mindre vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- anemi – inkluderer tegn som hodepine, følelse av slapphet eller svimmelhet, være andpusten eller blek og ha lavt hemoglobinnivå påvist ved blodprøver
- lavt antall blodplater (trombocytopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til blødninger
- lavt antall “leukocytter”, en type hvite blodceller (leukopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til økt risiko for infeksjoner
- høyt antall “eosinofile”, en type hvite blodceller (eosinofili) – kan opptre hvis du har betennelse
- betennelse i blodårene
- problemer med hjerterytmen
- anfall (kramper)
- nerveskader (nevropati)
- unormal hjerterytme – påvist ved en hjernteundersøkelse (EKG), hjertebank, langsam eller rask hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- avbrutt oksygentilførsel til milten (miltinfarkt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- alvorlige nyreproblemer – inkluderer tegn som mer eller mindre vannlatning med uvanlig farge på urinen
- høyt kreatininnivå i blodet – påvist ved blodprøver
- hoste, hikke
- neseblødninger
- alvorlig skarp brystsmerte ved innpust (“pleurittisk” smerte)
- opphovning av lymfekjerner (lymfadenopati)
- redusert følsomhet, særlig i huden
- skjelving
- høyt eller lavt blodsukknivå
- tåkesyn, lysfølsomhet
- hårtap (alopesi)
- munnsår
- skjelving, generell følelse av uvelhet

- smerter, rygg- eller nakkesmerter, smerter i armer eller bein
- ansamling av vann i kroppen (ødem)
- menstruasjonsproblemer (unormal vaginal blødning)
- søvnløshet (insomni)
- helt eller delvis tap av evnen til å snakke
- hevelse i munnen
- unormale drømmer eller vanskelig å sove
- problemer med koordinering og balanse
- slimhinnebetennelse
- nesetetthet
- pusteproblemer
- ubehag i brystet
- følelse av oppblåsthet
- lett til alvorlig kvalme, oppkast, kramper og diaré, vanligvis forårsaket av et virus, magesmerter
- raping
- føle seg nervøs
- betennelse eller smerter på injeksjonsstedet

Sjeldne: følgende kan påvirke opp til 1 av 1 000 personer

- lungebetennelse – inkluderer tegn som kortpustethet og produksjon av misfarget slim
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal hypertensjon) – dette kan føre til alvorlig skade på lungene og hjertet
- blodproblemer som uvanlig blodlevring eller langvarig blødning
- alvorlig allergisk reaksjon, inkludert utbredt sviende utslett og hudavskalling
- psykiske problemer, som å høre stemmer eller se ting som ikke eksisterer
- besvimelse
- problemer med å tenke eller snakke, ha rykninger, særlig i hendene, som du ikke kan kontrollere
- hjerneslag – inkluderer tegn som smerter, svakhet, nummenhet eller kribling i armer og bein
- har en blind eller mørk flekk i synsfeltet
- hjertesvikt eller hjerteinfarkt som kan føre til at hjertet stopper å slå og dødsfall, hjerterytmeproblemer med plutselig dødsfall
- blodpropper i bena (dyp venetrombose) – inkluderer tegn som intense smerter eller hevelse i bena
- blodpropper i lungene (lungeemboli) – inkluderer tegn som kortpustethet eller smerter ved pusting
- blødninger i mage eller tarm – inkluderer tegn som blodig oppkast eller blod i avføringen
- en blokkering i tarmen (intestinal obstruksjon), spesielt i “ileum”. Blokkeringen vil forhindre tarminnholdet fra å passere igjennom til nedre del av tarmen – inkluderer tegn som oppblåst følelse, oppkast, alvorlig forstoppelse, tap av matlyst og kramper
- “hemolytisk uremisk syndrom” når røde blodceller sprekker (hemolyse), som kan oppstå med eller uten nyresvikt
- “pancytopeni” lavt antall blodceller (røde og hvite blodlegemer og blodplater) påvist ved blodprøver
- store lilla flekker i huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt eller tunge
- depresjon
- dobbeltsyn
- brystmerter
- binyrer som ikke fungerer optimalt – kan føre til svakhet, tretthet, tap av matlyst, misfarging av huden
- hypofyse som ikke fungerer optimalt – kan føre til lave blodnivåer av enkelte hormoner som påvirker funksjonen av de mannlige og kvinnelige kjønnsorganer
- problemer med hørselen
- pseudoaldosteronisme, som gir høyt blodtrykk med et lavt kaliumnivå (påvist ved blodprøve)

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås fra tilgjengelige data

- noen pasienter har også rapportert at de føler seg forvirret etter å ha brukt Noxafil.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de ovennevnte bivirkningene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Noxafil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilberedning. Dersom det ikke blir brukt umiddelbart, kan oppløsningen oppbevares i inntil 24 timer ved 2°C - 8°C (i kjøleskap). Dette legemidlet er kun til engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Noxafil

- Virkestoffet er posakonazol. Et hetteglass inneholder 300 mg posakonazol.
- Andre innholdsstoffer er Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD), dinatriumedetat, saltsyre (konsentrert), natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Noxafil ser ut og innholdet i pakningen

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs til gul væske. Variasjoner i dette fargeområdet påvirker ikke kvaliteten til legemidlet.

Dette legemidlet er tilgjengelig i hetteglass til engangsbruk, lukket med brombutylgummikork og aluminiumsforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjon for administrering av Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Avkjølt hetteglass med Noxafil ekvilibres til romtemperatur.
- Under aseptiske forhold, overfør 16,7 ml posakonazol til infusjonspose (eller flaske) som inneholder en kompatibel fortynningsvæske (se nedenfor for liste over fortynningsvæsker). Volumet av fortynningsvæsken bør være 150 ml til 283 ml avhengig av hvilken endelig konsentrasjon som skal oppnås (ikke lavere enn 1 mg/ml og heller ikke høyere enn 2 mg/ml).
- Administrer via en sentral slange, som inkluderer et sentralt venekateter eller perifert innsatt sentralt kateter (PICC), ved langsom intravenøs infusjon over cirka 90 minutter. Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke gis som bolusdose.
- Dersom sentralt venekateter ikke er tilgjengelig, kan en enkelt infusjon administreres via et perifert venekateter med et volum for å oppnå en fortynning på ca. 2 mg/ml. Ved administrering via perifert venekateter skal infusjonen gis over cirka 30 minutter.
Bemerk: I kliniske studier har gjentatte perifere infusjoner gitt via samme vene resultert i reaksjoner på infusjonsstedet (se pkt. 4.8).
- Noxafil er til engangsbruk.

Følgende legemidler kan gis som infusjon samtidig med og gjennom samme slange (eller kanyle) som Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Amikacinsulfat
Caspofungin
Ciprofloksacin
Daptomycin
Dobutaminhydroklorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicinsulfat
Hydromorfonhydroklorid
Levofloksacin
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfinsulfat
Noradrenalinbitartrat
Kaliumklorid
Vankomycinhydroklorid

Legemidler som ikke er nevnt i tabellen over skal ikke administreres samtidig med Noxafil via samme intravenøse slange (eller kanyle).

Noxafil konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsningen med Noxafil er fargeløs til blekgul. Variasjoner i dette fargeområdet påvirker ikke kvaliteten til legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Noxafil må ikke fortynnes med:

Ringer-laktat oppløsning
Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske med Ringer-laktat oppløsning
Natriumhydrogenkarbonat 42 mg/ml

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn dem som er angitt under:

Glukose 50 mg/ml infusjonsvæske

Natriumklorid 9 mg/ml

Natriumklorid 4,5 mg/ml

Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 4,5 mg/ml

Glukose 50 mg/ml og Natriumklorid 9 mg/ml

Glukose 50 mg/ml og Kaliumklorid 20 mekv

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon posakonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Noxafil
3. Hvordan du tar Noxafil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Noxafil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Noxafil er og hva det brukes mot

Noxafil inneholder et legemiddel som heter posakonazol. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antifungale” legemidler. Det brukes til å forebygge og behandle mange ulike soppinfeksjoner.

Dette legemidlet virker ved å drepe eller stoppe veksten av noen typer sopp som kan forårsake infeksjoner.

Noxafil kan brukes til barn fra 2 år for å behandle følgende typer soppinfeksjoner når andre soppdrepende legemidler ikke virker eller du har måttet slutte å ta dem:

- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Aspergillus*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med soppmidlene amfotericin B eller itrakonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp fra *Fusarium*-familien som ikke er blitt bedre ved behandling med amfotericin B eller når amfotericin B måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av sopp som gir tilstanden “kromoblastmykose” og “mycetom” som ikke er blitt bedre ved behandling med itrakonazol eller når itrakonazolbehandling måtte avsluttes,
- infeksjoner forårsaket av en sopp kalt *Coccidioides* som ikke er blitt bedre ved behandling med en eller flere av amfotericin B, itrakonazol eller flukonazol eller når behandling med disse legemidlene måtte avsluttes.

Dette legemidlet kan også brukes for å forebygge soppinfeksjoner hos barn fra 2 år med høy risiko for å få soppinfeksjoner, som:

- pasienter som har et svakt immunsystem som følge av kjemoterapi mot “akutt myelogen leukemi” (AML) eller “myelodysplastisk syndrom” (MDS).
- pasienter som får “høydose immunsuppressiv behandling” etter “hematopoetisk stamcelletransplantasjon” (HSCT).

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Noxafil

Bruk ikke Noxafil

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor posakonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du eller barnet ditt bruker terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, noen legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, eller et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- dersom du nettopp har begynt å ta venetoklaks eller venetoklaksdosen din økes sakte under behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg eller barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Noxafil.

Se avsnittet ”Andre legemidler og Noxafil” nedenfor for ytterligere informasjon, samt informasjon om andre legemidler som kan interagere med Noxafil.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Noxafil dersom du eller barnet ditt:

- har hatt en allergisk reaksjon på et annet legemiddel mot sopp som ketokonazol, flukonazol, itraconazol eller vorikonazol.
- har eller noen gang har hatt leverproblemer. Du kan ha behov for å ta blodprøver mens du bruker dette legemidlet.
- utvikler alvorlig diaré eller oppkast da disse tilstandene kan begrense effektiviteten av dette legemidlet.
- har en unormal hjerterytme (EKG) som viser et problem kalt langt QTc-intervall
- har en svakhet i hjertemuskelen eller hjertesvikt
- har en veldig langsom hjerterytme
- har en hjerterytmeforstyrrelse
- har problemer med kalium-, magnesium- eller kalsiumnivået i blodet
- får vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (legemidler til behandling av kreft).
- får venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du eller barnet ditt tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg/dere (eller hvis du er usikker).

Dersom du utvikler alvorlig diaré eller oppkast (er uvel) mens du bruker Noxafil, kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart, da dette kan føre til at legemidlet ikke fungerer optimalt. Se avsnitt 4 for ytterligere informasjon.

Inntak av Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon sammen med mat og drikke

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Alkohol kan påvirke opptaket av dette legemidlet.

Barn

Noxafil skal ikke gis til barn yngre enn 2 år.

Andre legemidler og Noxafil

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Noxafil hvis du eller barnet ditt bruker noen av følgende:

- terfenadin (brukes mot allergi)
- astemizol (brukes mot allergi)
- cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- pimozid (brukes ved symptomer på Tourettes syndrom og psykisk sykdom)

- halofantrin (brukes mot malaria)
- kinidin (brukes ved unormal hjerterytme).

Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til svært alvorlige forandringer i hjerterytmen.

- legemidler som inneholder “ergotalkaloider”, som ergotamin eller dihydroergotamin, som brukes til behandling av migræne. Noxafil kan øke mengden av disse legemidlene i blodet, noe som kan føre til en alvorlig reduksjon av blodtilførsel til fingre eller tær og som kan forårsake skade.
- et “statin” som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin som brukes til behandling av høyt kolesterol.
- venetoklaks når det brukes i starten av behandlingen av en type kreft, kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bruk ikke Noxafil dersom noe av dette gjelder deg eller barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Andre legemidler

Se på listen angitt ovenfor over legemidler du ikke må ta når du eller barnet ditt bruker Noxafil. I tillegg til legemidlene nevnt over, er det andre legemidler som medfører risiko for hjerterytme problemer som kan bli større når de tas med Noxafil. Fortell legen din om alle legemidlene du eller barnet ditt tar (reseptpliktige og reseptfrie).

Noen legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Noxafil gjennom å øke mengden Noxafil i blodet.

Følgende legemidler kan nedsette effekten av Noxafil ved å redusere mengden av Noxafil i blodet:

- rifabutin og rifampicin (brukes ved visse infeksjoner). Dersom du allerede bruker rifabutin, trenger du å få tatt en blodprøve og du må være oppmerksom på enkelte mulige bivirkninger av rifabutin.
- noen legemidler som brukes for å behandle eller forhindre epileptiske anfall, inkludert fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon.
- efavirenz og fosamprenavir, til behandling av hiv-infeksjon.

Noxafil kan eventuelt øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler gjennom å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Disse legemidlene inkluderer:

- vinkristin, vinblastin og andre “vinkaalkaloider” (brukes til å behandle kreft)
- venetoklaks (et legemiddel som brukes mot kreft)
- ciklosporin (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- takrolimus og sirolimus (brukes under eller etter transplantasjonskirurgi)
- rifabutin (brukes ved visse infeksjoner)
- legemidler som brukes til å behandle hiv kalt proteasehemmere (inkludert lopinavir og atazanavir som gis med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam eller andre “benzodiazepiner” (brukes som beroligende eller som muskelavslappende)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre “kalsiumkanalblokkere” (brukes mot høyt blodtrykk)
- digoksin (brukes ved hjertesvikt)
- glipizid eller andre “sulfonylurea”-midler (brukes ved for høyt blodsukker).
- all-trans retinsyre (ATRA), også kalt tretinoin (brukes til å behandle visse typer blodkreft).

Snakk med lege eller apotek før du eller barnet ditt tar Noxafil dersom noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Bruk ikke Noxafil hvis du er gravid, hvis ikke legen din har bedt deg gjøre det.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikkert prevensjonsmiddel når du tar dette legemidlet. Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Noxafil.

Du skal ikke amme mens du bruker Noxafil da små mengder kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, søvnig eller ha tåkesyn mens du bruker Noxafil, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner dersom dette oppstår, og kontakt legen din.

Noxafil inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat. Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Noxafil inneholder sorbitol,

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol (E 420) per ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Snakk med legen før du (eller barnet ditt) tar eller får dette legemidlet hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har medfødt intoleranse overfor noe typer sukker eller hvis du har blitt diagnostisert med arvelig fruktoseintoleranse (HFI), en sjelden, genetisk sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose.

Noxafil inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 7 mg propylenglykol (E 1520) per ml.

Noxafil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Noxafil

Ikke bytt mellom Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon og Noxafil mikstur, suspensjon.

Gi alltid dette legemidlet til barnet ditt nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen til barnet ditt eller apotek hvis du er usikker.

- Se bruksanvisningen i heftet for hvordan du klargjør og gir en dose med Noxafil. Ta vare på heftet og følg det hver gang du klargjør legemidlet. Ta med deg heftet når barnet ditt skal til legen.
- Forsikre deg om at legen eller apoteket forklarer deg hvordan du skal blande og gi riktig dose til barnet ditt.
- Pulveret til miksturen må blandes med den medfølgende væsken før bruk. Du må gi legemidlet til barnet ditt innen 30 minutter etter blanding.
- KUN væsken som følger med i settet skal brukes til å klargjøre Noxafil.
- Bruk KUN de medfølgende sprøytene med splittet tupp for å tilberede og gi dosen for å sikre at riktig dose blir gitt.
- Sørg for å følge instruksjonene legen har gitt deg. Legen vil fortelle deg om og når du skal slutte å gi Noxafil til barnet ditt.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen for barn fra 2 år og opp til 18 år med en kroppsvekt på 10 til 40 kg er vist i tabellen under.

Vekt (kg)	Dose (volum)
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 skal den anbefalte dosen gis to ganger.

Etter dag 1 skal den anbefalte dosen gis en gang daglig.

For barn som veier > 40 kg er det anbefalt å bruke Noxafil tabletter dersom de kan svelge hele tabletter.

Varigheten av behandlingen kan avhenge av typen infeksjon eller hvor lenge immunsystemet ikke fungerer ordentlig, og kan tilpasses av legen for hver enkelt pasient. Du skal ikke endre dosen eller behandlingsregimet uten å snakke med legen som har forskrevet legemidlet.

Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Noxafil

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du tror at du eller barnet ditt kan ha tatt for mye av Noxafil.

Dersom du har glemt å ta Noxafil

- Dersom du har glemt en dose, ta den eller gi den til barnet ditt så fort du husker det.
- Dersom det imidlertid nesten er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen og fortsett med din vanlige doseringsplan.
- Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du eller barnet ditt opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger – du eller barnet ditt kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- kvalme eller oppkast (føler deg eller er uvel), diaré
- tegn på leverproblemer – inkluderer gulhet i huden eller det hvite i øynene, uvanlig mørk urin eller blek avføring, følelse av uvelhet uten grunn, mageproblemer, tap av appetitt eller uvanlig tretthet og slapphet, en økning i antall leverenzymmer påvist ved blodprøver
- allergisk reaksjon

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 10 personer

- endring av saltnivå i blodet påvist ved blodprøver – inkluderer tegn som følelse av forvirring eller svakhet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kribling, kløe, krypende følelse, prikking eller brennende følelse
- hodepine
- lavt kaliumnivå – påvist ved blodprøver
- lavt magnesiumnivå – påvist ved blodprøver
- høyt blodtrykk
- tap av appetitt, magesmerter eller urolig mage, luft i magen, munntørrehet, smaksforandringer
- halsbrann (en brennende følelse i brystet som stiger opp til halsen)
- lavt antall "nøytrofile", en type hvite blodceller (nøytropeni) – kan føre til økt risiko for infeksjoner og kan påvises ved blodprøver
- feber
- følelse av svakhet, svimmelhet, slapphet eller søvnighet

- utslett
- kløe
- forstoppelse
- ubehag i endetarmen

Mindre vanlige: følgende kan påvirke opp til 1 av 100 personer

- anemi – inkluderer tegn som hodepine, følelse av slapphet eller svimmelhet, være andpusten eller blek og ha lavt hemoglobinnivå påvist ved blodprøver
- lavt antall blodplater (trombocytopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til blødninger
- lavt antall “leukocytter”, en type hvite blodceller (leukopeni) påvist ved blodprøver – kan føre til økt risiko for infeksjoner
- økt antall “eosinofile”, en type hvite blodceller (eosinofili) – kan opptre hvis du har betennelse
- betennelse i blodkar
- problemer med hjerterytmen
- anfall (kramper)
- nerveskader (nevropati)
- unormal hjerterytme – påvist ved en hjernteundersøkelse (EKG), hjertebank, langsam eller rask hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- avbrutt oksygentilførsel til milten (miltinfarkt) – kan føre til alvorlige magesmerter
- alvorlige nyreproblemer – inkluderer tegn som mer eller mindre vannlatning, med uvanlig farge på urinen
- høyt kreatininnivå i blodet – påvist ved blodprøver
- hoste, hikke
- neseblødninger
- alvorlig skarp brystsmerte ved innpust (“pleurittisk” smerte)
- opphovning av lymfekjerner (lymfadenopati)
- redusert følsomhet, særlig i huden
- skjelving
- høyt eller lavt blodsukknivå
- tåkesyn, lysfølsomhet
- hårtap (alopesi)
- munnsår
- skjelving, generell følelse av uvelhet
- smerter, rygg- eller nakkesmerter, smerter i armer eller bein
- ansamling av vann i kroppen (ødem)
- menstruasjonsproblemer (unormal vaginal blødning)
- manglende evne til å sove (søvnløshet)
- helt eller delvis vansker med å snakke
- hevelse i munnen
- unormale drømmer eller vanskelig å sove
- problemer med koordinering og balanse
- slimhinnebetennelse
- nesetetthet
- pusteproblemer
- ubehag i brystet
- følelse av oppblåsthet
- lett til alvorlig kvalme, oppkast, kramper og diaré, vanligvis forårsaket av et virus, magesmerter
- raping
- føle seg nervøs

Sjeldne: følgende kan påvirke opp til 1 av 1 000 personer

- lungebetennelse – inkluderer tegn som kortpustethet og produksjon av misfarget slim

- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal hypertensjon) - dette kan føre til alvorlig skade på lungene og hjertet
- blodproblemer som uvanlig blodlevring eller langvarig blødning
- alvorlig allergisk reaksjon, inkludert utbredt sviende utslett og hudavskalling
- psykiske problemer, som å høre stemmer eller se ting som ikke eksisterer
- besvimelse
- problemer med å tenke eller snakke, ha rykninger, særlig i hendene, som du ikke kan kontrollere
- hjerneslag – inkluderer tegn som smerter, svakhet, nummenhet eller kribling i armer og bein
- har en blind eller mørk flekk i synsfeltet
- hjertesvikt eller hjerteinfarkt som kan føre til at hjertet stopper å slå og dødsfall, hjerterytmeproblemer med plutselig dødsfall
- blodpropper i bena (dyp venetrombose) – inkluderer tegn som intense smerter eller hevelse i bena
- blodpropper i lungene (lungeemboli) – inkluderer tegn som kortpustethet eller smerter ved pusting
- blødninger i mage eller tarm – inkluderer tegn som blodig oppkast eller blod i avføringen
- en blokkering i tarmen (intestinal obstruksjon), spesielt i “ileum”. Blokkeringen vil forhindre tarminnholdet fra å passere igjennom til nedre del av tarmen – inkluderer tegn som oppblåst følelse, oppkast, alvorlig forstoppelse, tap av matlyst og kramper
- “hemolytisk uremisk syndrom” når røde blodceller sprekker (hemolyse), som kan oppstå med eller uten nyresvikt
- “pancytopeni” et lavt antall blodceller (røde og hvite blodlegemer og blodplater) påvist ved blodprøver
- store lilla flekker i huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt eller tunge
- depresjon
- dobbeltsyn
- brystmerter
- binyrer som ikke fungerer optimalt – kan føre til svakhet, tretthet, tap av matlyst, misfarging av huden
- hypofyse som ikke fungerer optimalt – kan føre til lave blodnivåer av enkelte hormoner som påvirker funksjonen av de mannlige og kvinnelige kjønnsorganer
- problemer med hørselen
- pseudoaldosteronisme, som gir høyt blodtrykk med et lavt kaliumnivå (påvist ved blodprøve)

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås fra tilgjengelige data

- noen pasienter har også rapportert at de føler seg forvirret etter å ha tatt Noxafil.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Noxafil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Se bruksanvisningen for hvordan du kaster rester av legemidlet på riktig måte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Noxafil

Den virksomme substansen er posakonazol. Hver dosepose med enteropulver til mikstur, suspensjon til engangsbruk inneholder et off-white til gulaktig pulver som inneholder 300 mg posakonazol.

Andre innholdsstoffer er hypromelloseacetatsuksinat.

Væsken inneholder følgende innholdsstoffer: rensset vann, glyserol (E 422), metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat, natrium dihydrogenfosfatmonohydrat, vannfri sitronsyre (E 330), xantangummi (E 415), natriumsitrat (E 331), sakkarinnatrium (E 954), mikrokrySTALLinsk cellulose og karmellosenatrium, karragenankalsiumsulfatnatriumfosfat (E 407), sorbitoloppløsning (E 420), kaliumsorbat (E 202), smakstilsetning med bærsmak og søt sitrus (inneholder propylenglykol (E 1520), vann, naturlig og kunstig aroma), antiskum AF-emulsjon (inneholder polyetylglykol (E 1521), oktametylsyklotetrasiloksan, dekametylsyklopentasiloksan og poly(oksy-1,2-etandiyl), .alfa.-(1-oksooktadekyl)-.omega.-hydroksy).

Hvordan Noxafil ser ut og innholdet i pakningen

Noxafil enteropulver og væske til mikstur, suspensjon leveres som:

Pakning 1: Settet inneholder 8 barnesikrede doseposer til engangsbruk (PET/aluminium/LLDPE), to 3 ml (grønne) sprøyter med splittet tupp, to 10 ml (blå) sprøyter med splittet tupp, to blandebege, en 473 ml flaske (HDPE) med en lukkemekanisme i polypropylen (PP) som forsegler folien, og ett flaskeadapter for flasken med væske.

Pakning 2: En eske med seks 3 ml (grønne) og seks 10 ml (blå) sprøyter med splittet tupp. Hver dosepose til engangsbruk inneholder 300 mg posakonazol som blandes i 9 ml væske for å få totalt 10 ml med suspensjon med en endelig konsentrasjon på ca. 30 mg/ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

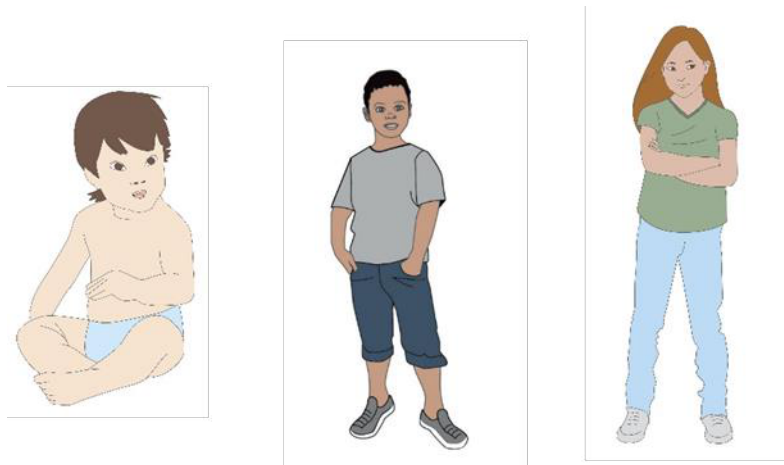
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Noxafil 300 mg enteropulver og væske til mikstur, suspensjon posakonazol

Bruksanvisning for omsorgspersoner for småbarn og barn



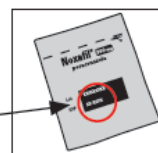
- Forsikre deg om at du har lest og forstått denne bruksanvisningen.
- Ta med deg denne bruksanvisningen til barnets legetimer.

Før du setter i gang

- Forsikre deg om at du har lest og forstått alle disse instruksjonene før du setter i gang. Disse kan skille seg fra legemidler du har brukt tidligere.
- Det er viktig at du alltid måler opp nøyaktig.
- Kontroller alle tre utløpsdatoene før du gir Noxafil. Utløpsdatoen står på esken (figur 1), doseposene med Noxafil (figur 2), og på flasken med væske (figur 3).
- Du skal ikke åpne doseposen med Noxafil før du er klar til å blande en dose.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Merk: Snakk med lege eller apotek hvis du har noen spørsmål.

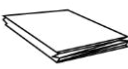
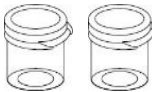
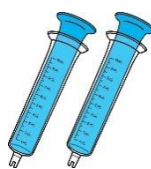
Før du setter i gang

- Mengden Noxafil du skal gi avhenger av vekten til barnet ditt. Legen vil fortelle deg den riktige dosen du skal gi barnet ditt. Forsikre deg om at du møter til legetimer slik at du får ny informasjon om dosering ettersom barnet ditt vokser.
- Denne bruksanvisningen forteller deg hvordan du:
 - Klargjør Noxafil til en mikstur
 - Måler opp riktig dose ved bruk av en sprøyte
 - Gir Noxafil til barnet ditt
 - Rengjøring

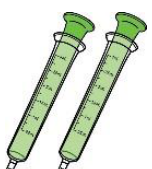
Merk: Plasser barnet ditt trygt. Du vil trenge begge hender for å klargjøre Noxafil. Vask hendene med såpe og vann før du klargjør Noxafil.

Merk før du tilsetter Noxafil: Forsikre deg om at du og barnet ditt er klare. Hvis du ikke bruker Noxafil innen **30 minutter** vil du måtte kaste dosen og starte på nytt.

Settet inneholder:

- Yttereske 
 - Bruksanvisning (dette heftet)
 - Pakningsvedlegg 
 - 4 sprøyter (vist nedenfor)
 - 2 blandebegre 
 - 8 doseposer med Noxafil pulver 
 - Flaskeadapter 
 - Flaske med væske til bruk med Noxafil 
- 

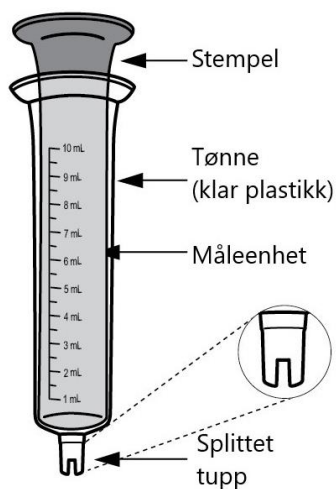
2 blå (10 ml) sprøyter



2 grønne (3 ml) sprøyter

Dette settet har et ekstra beger og sett med sprøyter i tilfelle en blir borte eller skadet. Ikke bruk beger eller sprøyter som er skadet.

Bli kjent med sprøytene



- Undersøk sprøytedelene og hvordan du skal bruke dem før du klargjør en dose.
- Snakk med lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om hvordan du måler opp med en sprøyte.
- Forsikre deg om at stempelet er presset helt inn i hylsen før du begynner å måle opp dosen.

- Se etter nummeret på måleskalaen som samsvarer med mengden væske eller Noxafil du trenger.
- Forsikre deg om at du følger instruksjonene i dette heftet om å fjerne luftbobler fra sprøyten.
Luftbobler kan påvirke mengden legemiddel barnet ditt får.

Trinn 1. Klargjør væsken

Merk: Noxafil må klargjøres ved å bruke væsken.

Noxafil **skal ikke** blandes med melk, juice eller vann.



Når du bruker væsken for første gang:

- Åpne flasken og fjern sikkerhetsforseglingen. Bruk saks hvis nødvendig.
- Plasser flaskeadapteret på toppen av flasken slik at det lille hullet vender opp.
- **Press flaskeadapteret hele veien ned.**
- Når flaskeadapteret er på plass, vil det sitte fast i flasken.
- Skru flaskekorken på igjen.

Trinn 2. Samle sammen alle delene og plasser dem på en ren overflate

Merk: Plasser barnet ditt trygt. Du vil trenge begge hender for å klargjøre Noxafil. Vask hendene med såpe og vann før du klargjør Noxafil.



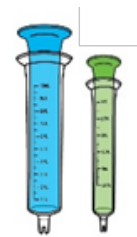
1 blandebeholder
(Bruk tappet på blandebeholderen for å åpne lokket.)



1 dosepose med Noxafil pulver



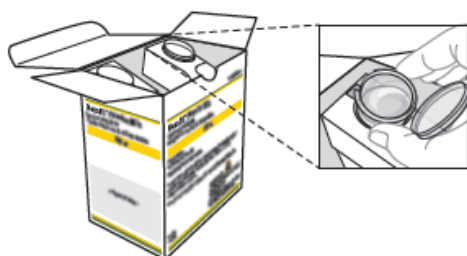
Væske



1 blå sprøyte og 1 grønn sprøyte
(Ha 1 av hver klar, men det kan være du bare trenger 1, avhengig av dosen.)



Saks
(ikke inkludert i settet:
bruk en skarp husholdningssaks eller kjøkkensaks)

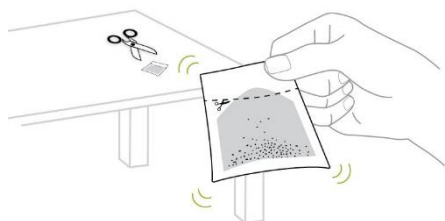


Noxafil-esken har en holder for blandebeholderen som hjelper med å vippe begeret når du skal måle opp dosen.

Trinn 3. Tilsett Noxafil til blandebeholderen

Merk før du tilsetter Noxafil:

Forsikre deg om at du og barnet ditt er klare. Hvis du ikke bruker Noxafil innen **30 minutter** vil du måtte kaste dosen og starte på nytt.



Figur 1

- Åpne doseposen på den stiplede linjen, og hell alt pulveret opp i blandebeholderen. Forsikre deg om at doseposen er helt tom (Figur 2)

- Ta **1 dosepose** med Noxafil og rist pulveret til bunnen av doseposen. (Figur 1)



Figur 2

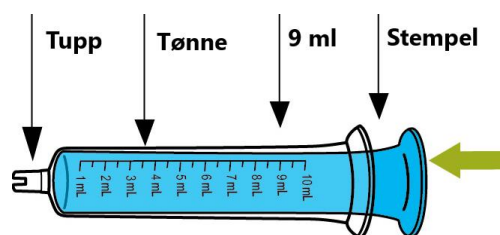
Trinn 4. Omryst flasken med væske



- Omryst væsken grundig hver gang før du klargjør Noxafil.

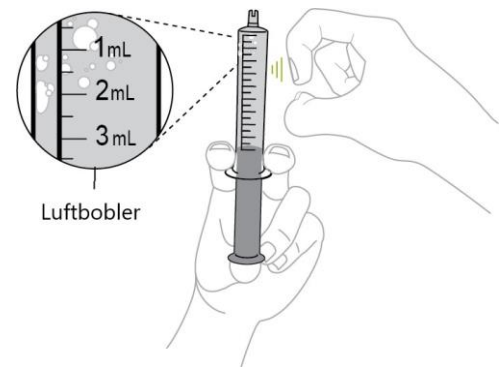
Trinn 5. Fyll den blå sprøyten med 9 ml av væsken

- Press stempelet til den **blå** sprøyten inn i sprøytehylsteret så langt det går.
- Ta av korken på flasken med væske.
- Trykk den splittede tuppen til sprøyten inn i flaskeadapteret.
- Når sprøyten er koblet til flasken skal flasken og sprøyten vendes opp ned. Trekk tilbake stempelet med den andre hånden for å trekke væske opp i sprøyten.
- Stopp når du har nådd 9 ml-linjen.
- Snu flasken tilbake og fjern sprøyten for å sjekke mengden du har målt opp.

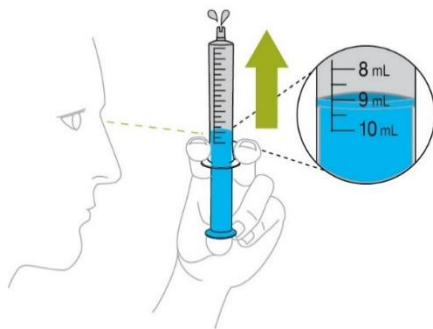


Trinn 6. Kontroller for luftbobler

- Hold sprøyten med den splittede tuppen opp. Tapp på sprøyten med fingeren din for å fjerne eventuelle luftbobler.
- Trykk langsomt på stempelet for å få luften til å komme ut. (Figur 1)



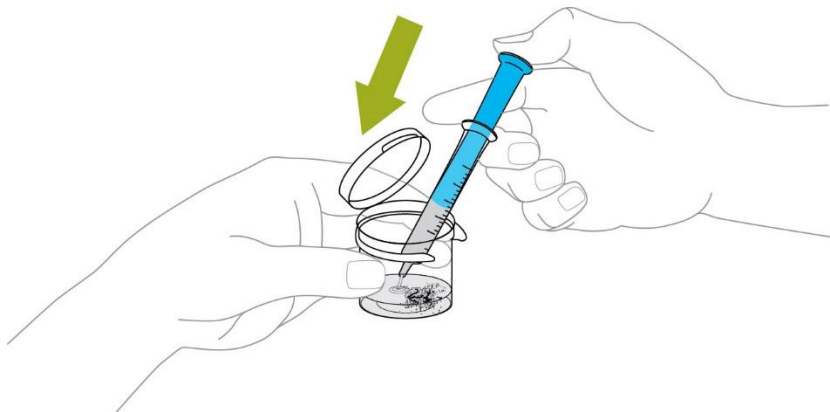
Figur 1



- Sjekk den oppmålte væskemengden i sprøyten på nytt. Hvis det er mindre enn 9 ml, sett den splittede tuppen tilbake på flasken med væske og trekk stempelet tilbake til du når 9 ml-merket. (Figur 2)

Figur 2

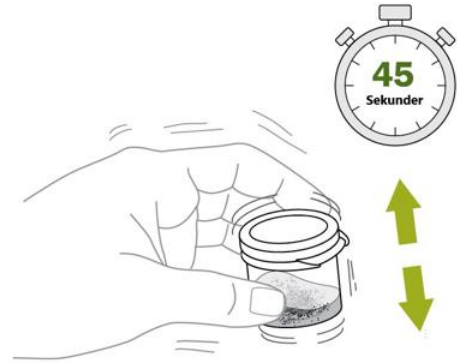
Trinn 7. Tilsett 9 ml av væsken til Noxafil



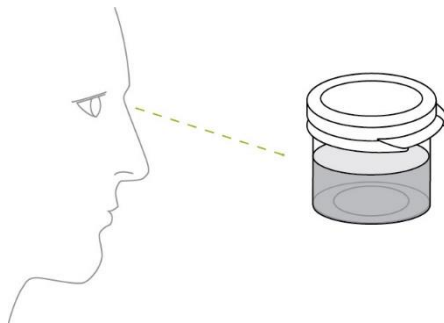
- Tilsett 9 ml av væsken til Noxafil pulveret i blandebeholderen ved å presse stempelet helt inn.

Trinn

-
-



Figur 1



Figur 2

- Undersøk blandebeholderen for å forsikre deg om at pulveret er blandet. Omryst blandebeholderen litt mer hvis pulveret ikke er blandet. Noxafil skal være ugjennomsiktig og uten klumper. (Figur 2)

Trinn 9. Kontroller mot forskrivningen

- Bruk dosen i ml som er forskrevet av legen.

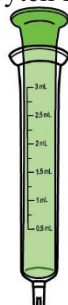
Merk: Forsikre deg om du har den siste informasjonen siden dosen kan bli endret for hver gang du er hos legen. Forsikre deg om at du møter til alle legetimer slik at barnet ditt får riktig dose.

Trinn 10. Velg sprøyten du trenger

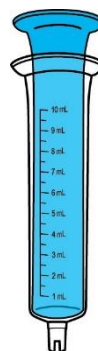
Merk: Bruk **kun** sprøytene som følger med i settet.

Velg den riktige sprøyten for dosen barnet ditt skal ha:

For 1 ml
til 3 ml
Grønn



For 3 ml
til 10 ml
Blå



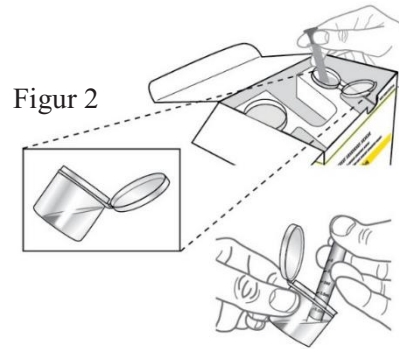
- Finn deretter ml-merket på sprøyten som samsvarer med dosen du skal gi til barnet ditt.

Trinn 11. Mål opp Noxafil

- Press stempelet inn i doseringssprøyten så langt det går. (Figur 1)
- Vipp på begeret med hånden eller Bruk holderen for målebegeret inne i Noxafil-esken. (Figur 2)
- Sett den splittede tuppen på doseringssprøyten ned i den lavest plasserte delen av begeret med Noxafil og trekk tilbake stempelet. (Figur 3)
- Stopp når du har nådd linjen som viser den forskrevne dosen.



Figur 1



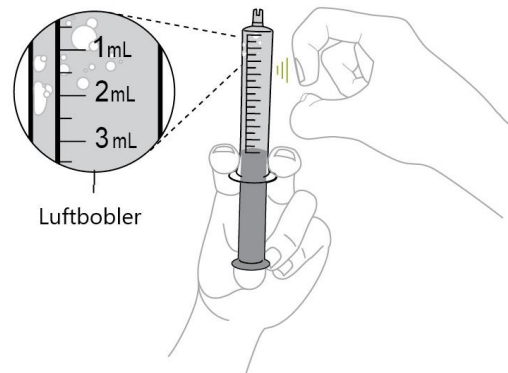
Figur 2

Figur 3

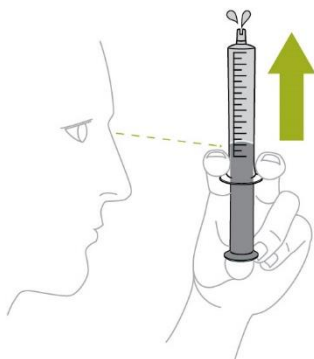
Merk: Du kommer ikke til å bruke hele mengden Noxafil. Det vil være noen rester igjen i blandebeholderen.

Trinn 12. Kontroller for luftbobler

- Hold sprøyten med den splittede tuppen opp. Tapp på sprøyten med fingeren din for å fjerne eventuelle luftbobler.
- Trykk langsomt på stempelet for å få luften til å komme ut. (Figur 1)



Figur 1



Figur 2

- Sjekk den oppmålte mengden av væske i sprøyten på nytt. Hvis det er mindre enn den forskrevne dosen, sett den splittede tuppen tilbake ned i blandebeholderen med Noxafil og trekk stempelet tilbake til du når det riktige ml-merket. (Figur 2)

Trinn 13. Gi Noxafil til barnet ditt

- Plasser sprøyten forsiktig på innsiden av munnen til barnet ditt slik at den splittede tuppen er inntil innsiden av barnet kinn.
- Press inn stemplet langsomt for å gi dosen med Noxafil. Det er viktig at barnet ditt tar hele dosen (en liten mengde igjen i den splittede tuppen på sprøyten er ok).



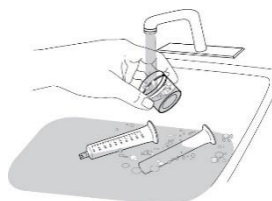
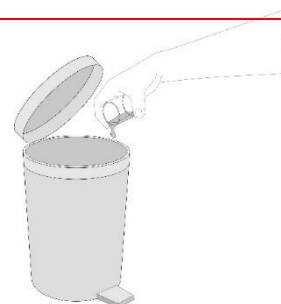
Merk:

- Hvis barnet ditt kaster opp eller spytter ut igjen hele dosen innen 15 minutter etter inntak av Noxafil, kan en dose gis på nytt. Ta kontakt med lege eller apotek dersom dette skjer.
- Bruk kun væsken som følger med i settet. Noxafil skal ikke blandes med melk, juice eller vann.

Trinn 14. Vask begeret og sprøytene

Merk: Sprøytene og blandebeğrene skal brukes på nytt. Ikke kast sprøyter og blandebeğre som følger med før alle doseposene med Noxafil er brukt. Dersom sprøyter ikke kan vaskes og brukes på nytt ekstra sprøyter er vedlagt i eske 2

- Hell rester av Noxafil fra blandebeğret i husholdningsavfallet. **Hell det ikke ut i vasken.**
- Trekk stempelet ut fra alle sprøytene du har brukt.
- Håndvask sprøyter, stempler og blandebeğre med varmt vann og oppvaskmiddel. **Skal ikke vaskes i oppvaskmaskin.**
- Skyll av med vann og lufttørk.
- Oppbevar alle delene på et rent, tørt sted.



Trinn 15. Etter at alle doseposene med Noxafil er brukt

- Etter at du har brukt den siste doseposen med Noxafil i denne esken vil du ha væske igjen i flasken. Kast det som er igjen av væske og alle delene i settet.