

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noxafil 40 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg posakonazolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze.

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg natrium-benzoátu (E 211) v 5 ml suspenze.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenze.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 24,75 mg propylenglykolu (E 1520) v 5 ml suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Noxafil ve formě perorální suspenze je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz bod 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itraconazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itraconazolu, nebo u pacientů, kteří itraconazol netolerují;
- Kokcidiodomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itraconazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Orofaryngeální kandidóza: léčba první volby u pacientů, kteří mají závažné onemocnění, a u imunokompromitovaných pacientů, u nichž se předpokládá špatná odezva na lokální léčbu.

Refrakterita je definována jako progresse infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Noxafil perorální suspenze je také indikován jako profylaxe invazivních mykotických infekcí u následujících pacientů:

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává vyústění v protrahovanou neutropenii a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii kvůli reakci štěpu proti hostiteli a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Pro použití pro primární léčbu invazivní aspergilózy si, prosím, přečtěte souhrny údajů o přípravcích Noxafil koncentrát pro infuzní roztok a enterosolventní tablety.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z profylaktických důvodů.

Nezaměnitelnost mezi přípravkem Noxafil perorální suspenze a přípravkem Noxafil tablety nebo přípravkem Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

Přípravek Noxafil perorální suspenze je indikován pouze pro dospělé populaci (≥ 18 let věku). Pro pediatrické pacienty ve věku od 2 let do méně než 18 let věku je dostupná jiná léková forma (přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi).

Perorální suspenze se nesmí navzájem zaměňovat s tabletou nebo enterosolventním práškem a rozpouštědlem pro perorální suspenzi kvůli rozdílům ve frekvenci dávkování, způsobu podávání s jídlem a dosažené plazmatické koncentraci léčiva. Proto pro dávku každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou lékovou formu.

Dávkování

Přípravek Noxafil je rovněž k dispozici jako 100mg enterosolventní tablety, 300mg koncentrát pro infuzní roztok a 300mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Přípravek Noxafil ve formě tablet obecně poskytuje vyšší plazmatickou expozici léčivu než přípravek Noxafil perorální suspenze za podmínek po jídle i nalačno. Proto jsou tablety upřednostňovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací před lékovou formou perorální suspenze.

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování u dospělých podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (Viz bod 5.2)
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	200 mg (5 ml) čtyřikrát denně. Pacienti, kteří tolerují jídlo nebo potravinový doplněk, mohou užívat 400 mg (10 ml) dvakrát denně během jídla či konzumace potravinového doplňku nebo ihned poté. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
Orofaryngeální kandidóza	Úvodní nasycovací dávka 200 mg (5 ml) jednou denně první den, následně 100 mg (2,5 ml) jednou denně po dobu 13 dní. Ke zvýšení absorpce při perorálním podání, a tím k zajištění dostatečné expozice, se má Noxafil vždy podávat během jídla či konzumace potravinového doplňku (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat) nebo ihned poté.
Profylaxe invazivních mykotických infekcí	200 mg (5 ml) třikrát denně. K usnadnění absorpce při perorálním podání, a tím k zajištění dostatečné expozice, se má Noxafil vždy podávat během jídla či konzumace potravinového doplňku (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat) nebo ihned poté. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe přípravkem Noxafil začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm^3 .

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu se neočekává, není doporučena žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu ve formě perorální suspenze u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale žádné doporučení pro dávkování nelze stanovit. Pro pediatrickou populaci jsou k dispozici další dvě perorální formy, Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi a Noxafil tablety.

Způsob podání

Perorální podání

Perorální suspenzi je třeba před použitím pečlivě protřepat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně výskyt arytmií torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny jaterní reakce (např. mírné až střední zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol má být u pacientů s poruchou funkce jater užíván se zvýšenou opatrností vzhledem k omezené klinické zkušenosti a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu mohou být u těchto pacientů vyšší (viz body 4.2 a 5.2).

Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí. Pacienti, u kterých se během léčby posakonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Léčba pacienta má zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zváženo přerušení léčby posakonazolem.

Prodloužení QTc

Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posakonazol nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz body 4.3 a 4.5). Posakonazol musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

Poruchy elektrolytové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, mají být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

Lékové interakce

Posakonazol je inhibitorem CYP3A4 a jen ve zvláštních případech má být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dechu lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze, pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů křečí, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tam, kde není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (*TLS-tumour lysis syndrome*) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC venetoklaxu.

Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz a cimetidin

V kombinaci mohou být koncentrace posakonazolu významně sníženy; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Gastrointestinální dysfunkce

K dispozici jsou pouze omezené farmakokinetické údaje o použití přípravku u pacientů s těžkou gastrointestinální dysfunkcí (jako je například těžké průjmové onemocnění). U pacientů s těžkým

průjmovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Glukóza

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg natrium-benzoátu (E 211) v 5 ml suspenze.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenze. Benzylalkohol může způsobit anafylaktoidní reakce.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 24,75 mg propylenglykolu (E 1520) v 5 ml suspenze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronidaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoproteinový (P-gp) eflux. Proto inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest mohou zvyšovat, respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval C_{max} (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobných induktorů (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fosamprenavir

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji průlomové mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo C_{max} a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem není znám.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Antagonisté H₂ receptorů a inhibitory protonové pumpy

Plazmatické koncentrace posakonazolu (C_{\max} a AUC) byly sníženy o 39 %, pokud byl posakonazol podáván současně s cimetidinem (400 mg dvakrát denně), díky snížené absorpci, pravděpodobně v důsledku poklesu kyselé žaludeční sekrece. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání posakonazolu s antagonisty H₂ receptorů. Podobně podávání 400 mg posakonazolu s esomeprazolem (40 mg denně) v porovnání s dávkou 400 mg posakonazolu samotného snížilo průměrnou C_{\max} a AUC o 46 %, respektive o 32 %. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání posakonazolu s inhibitory protonové pumpy.

Jídlo

Absorpce posakonazolu se významně zvyšuje s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 také může být proměnlivý i u jednotlivého pacienta, pokud není posakonazol podáván standardizovaným způsobem spolu s jídlem, vzhledem k známému výraznému vlivu potravy na expozici posakonazolu (viz bod 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba těmito inhibitory HMG-CoA reductázy má být přerušena během léčby posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

Vinka alkaloidy

Většina vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) patří mezi substráty CYP3A4. Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.4). Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě a dalším závažným nežádoucím účinkům. U pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu se proto mají podávat azolová antimykotika včetně posakonazolu jen tehdy, když není možnost alternativní antimykotické léčby.

Rifabutin

Posakonazol zvyšoval C_{\max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{\max} a AUC sirolimu (2 mg jednorázové podání). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi časté monitorování minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, vyústit v subterapeutické hladiny. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům a výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucích k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Poté mají být plazmatické hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovány během současného podávání obou přípravků, a i po skončení léčby posakonazolem a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

Posakonazol zvyšoval C_{\max} a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, má být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté se mají pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během společného podávání obou přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu má být podle potřeby upravena.

Inhibitory HIV proteázy

Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi substráty CYP3A4, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické hladiny těchto antiretrovirových látek. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6násobnému, respektive 3,7násobnému (rozpětí 1,2 až 26) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5násobnému, respektive 2,5násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně k léčbě atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevu toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %.

V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jednorázové dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jednorázové perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného terminálního poločasů midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku benzodiazepinu v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam) (viz bod 4.4).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity spojených s blokátory vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

Digoxin

Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušení léčby posakonazolem monitorovat.

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukózy.

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibítor CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).

Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (1,7násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u zdravých dobrovolníků při dávkování 400 mg dvakrát denně) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,2násobek hladin jako v režimu 400 mg dvakrát denně). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba dbát opatrnosti, protože při užívání posakonazolu byly hlášeny určité nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsluhování stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné skupiny četnosti, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a/nebo během používání po uvedení přípravku na trh podle orgánových systémů a četnosti*

Poruchy krve a lymfatického systému Časté: Méně časté: Vzácné:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému Méně časté: Vzácné:	alergická reakce hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy Časté: Méně časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie hyperglykemie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku psychotická porucha, deprese

Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	hypertenze hypotenze, vaskulitida plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	nauzea zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroesofageální refluxní choroba, otok úst gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, flapping tremor
Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka, svědění ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevensův-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté:	bolest zad, bolest šíje, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený kreatinin v krvi renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida

Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	menstruační porucha
Vzácné:	bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	pyrexie (horečka), astenie, únava
Méně časté:	otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznice
Vzácné:	otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření	
Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet, koncentráту pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Během sledování po uvedení posakonazolu v perorální suspenzi na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pacienti, kteří během klinických studií dostávali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje

naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; nicméně těchto údajů není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillanc studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales* spp (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy rodu *Aspergillus*.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) posakonazolu rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST:

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

- *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

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinickými hraničními hodnotami.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná léčba přinese přídavný prospěch pro pacienta.

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivého přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkem. Kritický poměr pro subjekty s infekcí *Aspergillum* byl okolo 200. Je obzvláště důležité snažit se zajistit, aby u pacientů s infekcí *Aspergillum* byly dosaženy maximální plazmatické hladiny (viz body 4.2 a 5.2 pro doporučené dávkovací režimy a účinek potravy na absorpci).

Klinické zkušenosti

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

Invazivní aspergilóza

Účinnost posakonazolu v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné terapie (Studie 0041) u invazivní aspergilózy pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální lékové formy) nebo itraconazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní

skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 3, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

Tabulka 3. Celková účinnost posakonazolu v perorální suspenzi na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

	Posakonazol v perorální suspenzi	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspěch dle druhu		
Vše mykologicky potvrzeno	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>Aspergillus</i> spp. ¹		
<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 %)

Druhy rodu Fusarium

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itrakonazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

Chromoblastomykóza/mycetom

Devět z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený druhy rodu *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

Jedenáct z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby celkové nebo částečné vymizení známek a příznaků přítomných při zahájení terapie) posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 296 dní (medián), maximum bylo 460 dní.

Léčba pacientů s orofaryngeální kandidózou (OFK) citlivou na azoly

Randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená, kontrolovaná studie byla provedena u HIV infikovaných pacientů s orofaryngeální kandidózou citlivou na léčbu azoly (u většiny pacientů byla při zařazení do studie diagnostikována *C. albicans*). Primárním ukazatelem účinnosti léčby byla klinická úspěšnost (definovaná jako vyléčení nebo zlepšení stavu) po 14 dnech léčby. Pacienti byli léčeni perorální suspenzí posakonazolu nebo flukonazolu (u obou, posakonazolu i flukonazolu, bylo podávání následující: 100 mg dvakrát denně 1. den a následně 100 mg jednou denně po dobu 13 dní).

Klinická odpověď na léčbu ve výše uvedené studii je uvedena v následující tabulce 4. Prokázalo se, že léčba posakonazolem nebyla horší než léčba flukonazolem, pokud jde o klinickou úspěšnost hodnocenou jak ve 14. den léčby, tak po 4 týdnech od jejího skončení.

¹ Zahnuje další méně běžné kmeny nebo neznámé kmeny

Tabulka 4. Klinická úspěšnost u pacientů s orofaryngeální kandidózou

Cílový parametr	Posakonazol	Flukonazol
Klinická úspěšnost 14. den léčby	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinická úspěšnost 4 týdny po skončení léčby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinická úspěšnost byla definovaná jako počet případů, u kterých došlo ke klinické odpovědi (vyléčení nebo zlepšení stavu) dělený celkovým počtem analyzovatelných případů.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)

Dvě randomizované, kontrolované studie profylaktického podání byly provedeny u pacientů s vysokým rizikem rozvoje invazivních mykotických infekcí.

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) nebo s perorálním roztokem itraconazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myeloidní leukemii nebo myelodysplastický syndrom. Primárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy akutní myeloidní leukemie byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itraconazolu.

Aspergilóza byla u obou studií profylaktického podání nejčastější průlomovou infekcí. V tabulce 5 a 6 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence průlomových aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 5. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a	P-hodnota
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI			
Léčebné období^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Pevně stanovené období^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

Tabulka 6. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou		
Léčebné období^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Pevně stanovené období^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: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčebného přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčeni

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí ($P=0,0354$), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI ($P=0,0209$).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299; $P=0,0413$).

Pediatriká populace

Pediatrikům nelze doporučit žádnou dávku posakonazolu ve formě perorální suspenze. Bezpečnost a účinnost dalších forem posakonazolu (přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok) byla však stanovena u pediatrikům ve věku od 2 let do méně než 18 let věku. Další informace naleznete v jejich souhrnu údajů o přípravku.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

Před zahájením a během podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Posakonazol je absorbován s mediánem t_{max} 3 hodiny (u pacientů po jídle). Farmakokinetika posakonazolu je lineární po podání jednotlivé a opakované dávky až do 800 mg, užití s jídlem s vysokým obsahem tuku. Při podávání denních dávek vyšších než 800 mg denně pacientům a zdravým dobrovolníkům nebyl pozorován žádný další vzestup expozice léku. Nalačno byl vzestup AUC nižší než proporcionální po dávce vyšší než 200 mg. U zdravých dobrovolníků ve stavu nalačno zvyšovalo rozdělení celkové denní dávky (800 mg) na 200 mg čtyřikrát denně expozici posakonazolu 2,6násobně ve srovnání s podáním 400 mg dvakrát denně.

Vliv potravy na perorální absorpci u zdravých dobrovolníků

Absorpce posakonazolu se ve srovnání s podáváním před jídlem významně zvyšovala, pokud se posakonazol 400 mg (denně) podával během jídla s vysokým obsahem tuků (~50 gramů tuku) nebo bezprostředně po takovém jídle, přičemž C_{max} a AUC se zvyšovaly o přibližně 330 %, respektive o 360 %. AUC posakonazolu je 4násobně vyšší, pokud se lék podává s jídlem obsahujícím hodně tuku (~50 gramů tuku), a zhruba 2,6násobně vyšší, pokud se podává během netučných jídel nebo při konzumaci potravinových doplňků (14 gramů tuku), ve srovnávání oproti podávání nalačno (viz body 4.2 a 4.5).

Distribuce

Posakonazol je pomalu vstřebáván a pomalu eliminován, s velkým zdánlivým distribučním objemem (1 774 litrů) a je vysoce vázaný na proteiny (> 98 %), především na sérový albumin.

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že by jeho koncentrace byla ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

Eliminace

Posakonazol je pomalu eliminován s průměrným poločasem ($t_{1/2}$) 35 hodin (rozsah od 20 do 66 hodin). Po podání ^{14}C posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, s 14 % radioaktivně označené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně označené dávky je mateřská látka). Při opakovaném podávání je ustálený stav dosažen po 7 až 10 dnech.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Děti (< 18 let)

Po podání 800 mg posakonazolu denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná nejnižší plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8 - 17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18 - 64 let (817 ng/ml). Obdobně byla ve studiích profylaktického podávání průměrná koncentrace posakonazolu (C_{av}) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13 - 17 let) srovnatelná s C_{av} u dospělých (≥ 18 let). Ve studii se 136 pediatrickými pacienty s neutropenií ve věku 11 měsíců - 17 let léčenými posakonazolem ve formě perorální suspenze v dávkách až 18 mg/kg/den rozdělených do 3 denních dávek dosáhlo předem specifikovaného cíle (C_{av} 7. den léčby mezi 500 ng/ml - 2 500 ng/ml) přibližně 50 % pacientů. Obecně měly expozice tendenci být vyšší u starších pacientů (7 až < 18 let), než u mladších pacientů (2 až < 7 let).

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

Byl pozorován vzestup C_{max} (26 %) a AUC (29 %) u starších subjektů (24 subjektů ≥ 65 let věku) v porovnání s mladšími subjekty (24 subjektů 18 - 45 let věku). Nicméně v rámci klinických studií účinnosti bylo zjištěno, že bezpečnostní profil posakonazolu je u mladých a starších pacientů srovnatelný.

Rasa

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a C_{max} posakonazolu v perorální suspenzi ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černochů a bělochů byl podobný.

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. U pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg je C_{av} snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg je C_{av} zvýšena o 19 %.

Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje pečlivé sledování kvůli propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Porucha funkce ledvin

Po podání jednorázové dávky posakonazolu v perorální suspenzi nebyl pozorován žádný vliv mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [> 96 % CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [< 40 % CV]. Nicméně, protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není zapotřebí úpravy dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 400 mg posakonazolu v perorální suspenzi podané perorálně pacientům s mírnou (třídy A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třídy B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třídy C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (šest osob ve skupině) byla průměrná AUC 1,3 až 1,6násobně vyšší v porovnání s AUC u párových kontrolních subjektů s normální funkcí jater. Koncentrace volného posakonazolu nebyly stanoveny a nemůže být vyloučeno, že je větší zvýšení v expozici volnému posakonazolu než pozorované 60 % zvýšení v celkové AUC. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) se v příslušných skupinách prodlužoval z přibližně 27 hodin až na přibližně 43 hodin. U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování, je však třeba postupovat opatrně, vzhledem k riziku vyšší plazmatické expozice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejné nebo vyšší, než jsou terapeutické dávky dosahované u člověka.

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u člověka při podávání terapeutické dávky. Tento nálezný nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanáctiměsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálního nebo periferního nervového systému při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u člověka.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximální plazmatické koncentraci 4,6násobně vyšší, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u člověka.

Echokardiografie neukázala žádné známky srdeční dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici 1,4násobně vyšší, než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 1,4násobně vyšší (potkani) a 4,6násobně vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u člověka.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u člověka, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystokii, prodloužené době gestace, snížené průměrné velikosti vrhu a změnám postnatální životaschopnosti. U králíků byl posakonazol

embryotoxický při expozici vyšší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezí.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Simetikon

Natrium-benzoát (E 211)

Dihydrát natrium-citrátu

Monohydrát kyseliny citronové

Glycerol

Xanthanová klovatina

Tekutá glukóza

Oxid titaničitý (E 171)

Umělé třešňové aroma (obsahující benzylalkohol a propylenglykol (E 1520))

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený obal: 3 roky

Po prvním otevření obalu: 4 týdny

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

105 ml perorální suspenze v lahvičce (hnědé sklo, typ IV) zavřené plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) a odměrná lžička (polystyren) se dvěma ryskami: 2,5 ml a 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/05/320/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005

Datum posledního prodloužení: 25. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noxafil 100 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta (tableta)

Žlutá potahovaná tableta tvaru tobolky dlouhá 17,5 mm, na jedné straně s vyraženým "100".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Noxafil ve formě enterosolventních tablet je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Noxafil enterosolventní tablety je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří itrakonazol netolerují;
- Kokcidiodomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itrakonazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;

Refrakterita je definována jako progresse infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Noxafil enterosolventní tablety je také indikován jako profylaxe invazivních mykotických infekcí u následujících pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává vyústění v protrahovanou neutropenii a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii kvůli reakci štěpu proti hostiteli a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz souhrn údajů o přípravku Noxafil perorální suspenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z profylaktických důvodů.

Nezaměnitelnost mezi přípravkem Noxafil tablety a přípravkem Noxafil perorální suspenze

Tablety nejsou zaměnitelné s perorální suspenzí kvůli rozdílům mezi těmito dvěma lékovými formami ve frekvenci dávkování, způsobu podávání s jídlem a dosažené plazmatické koncentraci léčiva. Proto pro dávku každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou lékovou formu.

Dávkování

Přípravek Noxafil je rovněž k dispozici jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml, 300mg koncentrát pro infuzní roztok a 300mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Přípravek Noxafil ve formě tablet obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu, než přípravek Noxafil ve formě perorální suspenze za podmínek po jídle i nalačno. Proto jsou tablety upřednostňovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých je uvedeno v tabulce 1.

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je doporučen pro perorální podání u pediatrických pacientů od 2 let věku a starších vážících 40 kg nebo méně. Další informace o dávkování najdete v SmPC pro enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi.

Tabulka 1. Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) jednou denně. Každou dávku tablety lze užít bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková doba léčby je 6-12 týdnů. Pokud je klinicky indikováno, je vhodné zaměřit podání intravenózní a perorální.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/Pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
Profylaxe invazivních mykotických infekcí	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe přípravkem Noxafil začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm ³ .

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu se neočekává, není doporučena žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Noxafil ve formě enterosolventních tablet lze užívat bez ohledu na jídlo (viz bod 5.2). Tablety je nutno polykat celé a zapíjet vodou, přičemž se nesmějí drtit, žvýkat ani rozlamovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně výskyt arytmie torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny jaterní reakce (např. mírné až střední zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol má být u pacientů s poruchou funkce jater užíván se zvýšenou opatrností vzhledem k omezené klinické zkušenosti a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu mohou být u těchto pacientů vyšší (viz body 4.2 a 5.2).

Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí.

Pacienti, u kterých se během léčby posakonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Léčba pacienta má zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zváženo přerušení léčby posakonazolem.

Prodloužení QTc

Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posakonazol nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz body 4.3 a 4.5). Posakonazol musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

Poruchy elektrolytové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, mají být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

Lékové interakce

Posakonazol je inhibitorem CYP3A4 a jen ve zvláštních případech má být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dýchání lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze, pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávek benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů křečí, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tehdy, když není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (*TLS-tumour lysis syndrome*) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC venetoklaxu.

Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) a efavirenz

V kombinaci mohou být koncentrace posakonazolu významně sníženy; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Plazmatická expozice

Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet jsou obvykle vyšší než po podání posakonazolu ve formě perorální suspenze. Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet se mohou v průběhu času u některých pacientů zvyšovat (viz bod 5.2).

Gastrointestinální dysfunkce

K dispozici jsou pouze omezené farmakokinetické údaje o použití přípravku u pacientů s těžkou gastrointestinální dysfunkcí (jako je například těžké průjemové onemocnění). U pacientů s těžkým průjemovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k propuknutí mykotických infekcí.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronidaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoproteinový (P-gp) eflux. Proto inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest mohou zvyšovat, respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval C_{max} (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobných induktorů (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirentu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fosamprenavir

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji průlomové mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo C_{max} a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem, není znám.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Antagonisté H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Při současném podávání posakonazolu v tabletách s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky. Pokud se posakonazol v tabletách podává současně s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy, žádná úprava dávky posakonazolu v tabletách není potřeba.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným

nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 také může být proměnlivý i u jednotlivého pacienta.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba těmito inhibitory HMG-CoA reductázy má být přerušena během léčby posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

Vinka alkaloidy

Většina vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) patří mezi substráty CYP3A4. Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.4). Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě a dalším závažným nežádoucím účinkům. U pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu se proto mají podávat azolová antimykotika včetně posakonazolu jen tehdy, když není možnost alternativní antimykotické léčby.

Rifabutin

Posakonazol zvyšoval C_{\max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{\max} a AUC sirolimu (2 mg jednorázové podání). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi časté monitorování minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, vyústit v subterapeutické hladiny. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům a i výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucí k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Poté mají být plazmatické hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovány během současného podávání obou přípravků, a i po skončení léčby posakonazolem a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

Posakonazol zvyšoval C_{max} a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, má být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté se mají pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během společného podávání obou přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu má být podle potřeby upravena.

Inhibitory HIV proteázy

Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi substráty CYP3A4, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické hladiny těchto antiretrovirových látek. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6násobnému, respektive 3,7násobnému (rozpětí 1,2 až 26) zvýšení C_{max} a AUC atazanaviru. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5násobnému, respektive 2,5násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení C_{max} a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně k léčbě atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevů toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jednorázové dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jednorázové perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného terminálního poločasu midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání. Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku benzodiazepinu v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam) (viz bod 4.4).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity spojených s blokátory vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

Digoxin

Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušení léčby posakonazolem monitorovat.

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukózy.

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibítoem CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).

Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (3,4násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,6násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba dbát opatrnosti, protože při užívání posakonazolu byly hlášeny určité nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsluhování stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny zejména ze studií provedených s perorální suspenzí.

Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Posakonazol v tabletách

Bezpečnost posakonazolu v tabletách byla posuzována u 104 zdravých dobrovolníků a 230 pacientů zapojených do klinické studie antimykotické profylaxe.

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet byla posuzována u 288 pacientů zapojených do klinické studie léčby aspergilózy, z nichž 161 pacientů dostávalo koncentrát pro infuzní roztok a 127 pacientů dostávalo tablety.

Léková forma tablety byla hodnocena pouze u pacientů s AML a MDS a u pacientů po HSCT s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) nebo s jejím rizikem. Maximální trvání expozice tabletové lékové formy bylo kratší než u perorální suspenze. Plazmatická expozice po podání tablet byla vyšší než plazmatická expozice pozorovaná u perorální suspenze.

Bezpečnost posakonazolu v tabletách byla posuzována u 230 pacientů zařazených do pivoťní klinické studie. Pacienti byli zařazováni do nesrovnávací farmakokinetické a bezpečnostní studie posakonazolu v tabletách podávaných jako antimykotická profylaxe. Pacienti měli imunitu oslabenou základní nemocí, včetně hematologické malignity, pochemoterapeutické neutropenie, GVHD a po HSCT. Léčba posakonazolem byla podávána s mediánem trvání 28 dní. Dvacet pacientů dostávalo dávku 200 mg denně a 210 pacientů dostávalo dávku 300 mg denně (po podání dvakrát denně 1. den v každé kohortě).

Bezpečnost posakonazolu v tabletách a ve formě koncentráту pro infuzní roztok byla také hodnocena v kontrolované studii léčby invazivní aspergilózy. Maximální doba léčby invazivní aspergilózy byla podobná té hodnocené u perorální suspenze pro záchrannou léčbu a byla delší než u tablet nebo koncentráту pro infuzní roztok v profylaxi.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné skupiny četnosti, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a/nebo během používání po uvedení přípravku na trh podle orgánových systémů a četnosti*

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	neutropenie
Méně časté:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny
Vzácné:	hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	alergická reakce
Vzácné:	hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy	
Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie
Méně časté:	hyperglykemie, hypoglykemie

Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku psychotická porucha, deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrat', ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	hypertenze hypotenze, vaskulitida plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	nauzea zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroesofageální refluxní choroba, otok úst gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, flapping tremor
Poruchy kůže a podkožní tkáně Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka, svědění ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevensův-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté:	bolest zad, bolest šije, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině

Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený kreatinin v krvi renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté: Vzácné:	menstruační porucha bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: Méně časté: Vzácné:	pyrexie (horečka), astenie, únava otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznice otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet, koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Během sledování po uvedení posakonazolu v perorální suspenzi na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolem v tabletách nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií dostávali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty,
ATC kód: J02AC04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol-14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; nicméně těchto údajů není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillanc studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales* spp (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy rodu *Aspergillus*

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) posakonazolu rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST:

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

- *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

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinických hraničními hodnotami.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná léčba přinese přídatný prospěch pro pacienta.

Klinické zkušenosti

Souhrn studie posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet v léčbě invazivní aspergilózy

Bezpečnost a účinnost posakonazolu v léčbě pacientů s invazivní aspergilózou byla hodnocena v dvojité zaslepené kontrolované studii (studie-69) u 575 pacientů s prokázanými, pravděpodobnými nebo možnými invazivními mykotickými infekcemi podle kritérií EORTC/MSG.

Pacienti byli léčeni posakonazolem (n=288) ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg denně (dvakrát denně 1. den). Pacienti ve skupině s komparátorem byli léčeni vorikonazolem (n=287) podávaným i.v. v dávce 6 mg/kg dvakrát denně 1. den, následované 4 mg/kg dvakrát denně nebo perorálně v dávce 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 200 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populaci podle léčebného záměru (ITT – *intent-to-treat*) (všichni jedinci, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva) dostávalo 288 pacientů posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Úplná analýza souboru populace (FAS – *full analysis set*) je podskupinou všech subjektů v rámci ITT populace, která byla klasifikována nezávislým rozhodnutím jako s prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou: 163 subjektů s posakonazolem a 171 subjektů s vorikonazolem. Mortalita ze všech příčin a celková klinická odpověď v těchto dvou populacích je uvedena v tabulce 3 resp. 4.

Tabulka 3. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: mortalita ze všech příčin ve 42. dni a 84. dni v populacích ITT a FAS

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalita u ITT ve 42. dni	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 %(-11,6; 1,0)
Mortalita u ITT v 84. dni	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalita u FAS ve 42. dni	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalita u FAS v 84. dni	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody vážení.

Tabulka 4. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: celková klinická odpověď v 6. a 12. týdnu u FAS populace

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	Úspěch (%)	N	Úspěch (%)	
Celková klinická odpověď u FAS v 6. týdnu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 (%) (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpověď u FAS ve 12. týdnu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* Úspěšná celková klinická odpověď byla definována jako přežití s částečnou nebo celkovou odpovědí. Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody vážení

Souhrn přemostující studie posakonazolu v tabletách

Studie 5615 byla nekomparativní, multicentrickou studií provedenou s cílem vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti, bezpečnost a snášenlivost posakonazolu v tabletách. Studie 5615 byla provedena na podobné populaci pacientů, jaká byla předtím studována v pivotním klinickém programu provedeném s posakonazolem v perorální suspenzi. Farmakokinetické a bezpečnostní údaje ze Studie 5615 byly přemostěny na stávající údaje (včetně údajů o účinnosti) pro perorální suspenzi.

Populace subjektů hodnocení zahrnovala: 1) pacienty s AML nebo MDS, kteří v nedávné době dostávali chemoterapii a u nichž se vyvinula výrazná neutropenie nebo u nichž se její vývoj předpokládá nebo 2) pacienty, kteří podstoupili HSCT a kteří dostávali imunosupresivní léčbu k prevenci nebo léčbě GVHD. Byly hodnoceny dvě různé dávkovací skupiny: 200 mg dvakrát denně 1. den, následně 200 mg jednou denně (Část IA) a 300 mg dvakrát denně 1. den, následně 300 mg jednou denně (Část 1B a Část 2).

Série farmakokinetických vzorků byly odebrány první den a v ustáleném stavu 8. den u všech subjektů Části 1 a u části subjektů Části 2. Navíc bylo během několika dní během ustáleného stavu před další dávkou odebráno několik farmakokinetických vzorků (C_{min}) od větší populace subjektů. Na základě průměrných koncentrací C_{min} bylo možno vypočítat predikovanou průměrnou koncentraci (C_{av}) pro 186 subjektů, kterým se podávala dávka 300 mg. Farmakokinetická analýza C_{av} u pacientů zjistila, že 81 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo predikované C_{av} v ustáleném stavu mezi 500 a 2500 ng/ml. Jeden subjekt (<1 %) měl predikovanou C_{av} pod 500 ng/ml a 19 % subjektů mělo predikovanou C_{av} nad 2500 ng/ml. Subjekty dosáhly střední hodnoty predikované C_{av} v ustáleném stavu 1970 ng/ml.

V tabulce 5 se uvádí srovnání expozice (C_{av}) po podání posakonazolu v tabletách a posakonazolu v perorální suspenzi v terapeutických dávkách u pacientů zobrazené formou analýzy kvartilů. Expozice po podání tablet jsou obecně vyšší, než expozice po podání posakonazolu v perorální suspenzi, nicméně se překrývají.

Tabulka 5. Analýzy kvartilů C_{av} u pivotních studií na pacientech s posakonazolem v tabletách a perorální suspenzi

	Posakonazol v tabletách	Posakonazol v perorální suspenzi		
	Profylaxe při AML a HSCT Studie 5615	Profylaxe při GVHD Studie 316	Profylaxe při neutropenii Studie 1899	Léčba - invazivní aspergilóza Studie 0041
	300 mg jednou denně (1. den 300 mg dvakrát denně)*	200 mg třikrát denně	200 mg třikrát denně	200 mg čtyřikrát denně (hospitalizovaní) pak 400 mg dvakrát denně
Kvartil	Rozpětí pC_{av} (ng/ml)	Rozpětí pC_{av} (ng/ml)	Rozpětí pC_{av} (ng/ml)	Rozpětí pC_{av} (ng/ml)
Q1	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Q4	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
<p>pC_{av}: predikovaná C_{av} C_{av} = průměrná koncentrace měřená v ustáleném stavu *20 pacientů dostávalo 200 mg jednou denně (1. den 200 mg dvakrát denně)</p>				

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

Invazivní aspergilóza

Účinnost posakonazolu v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné terapie (Studie 0041) u invazivní aspergilózy pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální lékové formy) nebo itraconazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 6, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

Tabulka 6. Celková účinnost posakonazolu v perorální suspenzi na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

	Posakonazol v perorální suspenzi	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspěch dle druhu Všechny mykologicky potvrzené		
<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 %)

Druhy rodu Fusarium

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itrakonazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

Chromoblastomykóza/Mycetom

Devět z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený druhy rodu *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

Jedenáct z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby celkové nebo částečné vymizení známek a příznaků přítomných při zahájení terapie) posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 296 dní (medián), maximum bylo 460 dní.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)

Dvě randomizované, kontrolované studie profylaktického podání byly provedeny u pacientů s vysokým rizikem rozvoje invazivních mykotických infekcí.

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávací posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávací posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) nebo s perorálním roztokem itrakonazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myeloidní leukemii nebo myelodysplastický syndrom. Primárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy akutní myeloidní leukemie byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itrakonazolu.

² Zahnuje další méně běžné druhy nebo neznámé druhy

Aspergilóza byla u obou studií profylaktického podání nejčastější průlomovou infekcí. V tabulce 7 a 8 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence průlomových aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 7. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a	P-hodnota
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI			
Léčebné období^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Pevně stanovené období^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: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizováni

e: Všichni léčeni

Tabulka 8. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou		
Léčebné období^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Pevně stanovené období^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: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizováni

e: Všichni léčeni

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí (P=0,0354), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI (P=0,0209).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299; P= 0,0413).

Pediatrická populace

Ohledně posakonazolu v tabletách jsou u pediatrické populace k dispozici omezené zkušenosti.

Tři pacienti ve věku 14-17 let byli v rámci studie léčby invazivní aspergilózy léčeni posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet v dávce 300 mg/denně (dvakrát denně 1. den, následně jednou denně).

Bezpečnost a účinnost posakonazolu (přípravky Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, Noxafil koncentrát pro infuzní roztok) byla stanovena u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Užívání posakonazolu v těchto věkových skupinách je podloženo záznamy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií posakonazolu u dospělých a farmakokinetickými a bezpečnostními údaji z pediatrických studií (viz bod 5.2). V pediatrických studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s používáním posakonazolu u pediatrických pacientů (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena.

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

Před zahájením a během podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivému přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickými výsledky. Kritický poměr u subjektů s aspergilózou byl přibližně 200. Je obzvláště důležité pokusit se zajistit, aby se u pacientů infikovaných aspergilem dosáhlo maximálních plazmatických hladin (ohledně doporučených dávkovacích režimů viz body 4.2 a 5.2).

Absorpce

Posakonazol v tabletách se absorbuje s mediánem T_{max} 4 až 5 hodin a po jednorázovém i opakovaném podání až do dávky 300 mg vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce.

Po jednorázovém podání 300 mg posakonazolu v tabletách zdravým dobrovolníkům po požití jídla s vysokým obsahem tuku byly $AUC_{0-72 \text{ hodin}}$ a C_{max} v porovnání s podáním nalačno vyšší (51 % pro $AUC_{0-72 \text{ hodin}}$ a 16 % pro C_{max}). Na základě populačního farmakokinetického modelu je C_{av} posakonazolu zvýšena o 20 % při podávání s jídlem v porovnání s podáváním nalačno.

Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet se mohou v průběhu času u některých pacientů zvyšovat. Důvod této časové závislosti není zcela znám.

Distribuce

Posakonazol, po podání v tabletě, má průměrný zdánlivý distribuční objem 394 litrů (42 %), pohybující se ve studiích na zdravých dobrovolnících v rozmezí 294-583 litrů.

Posakonazol se ve velké míře váže na proteiny (> 98 %), zejména na sérový albumin.

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že by jeho koncentrace byla ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

Eliminace

Posakonazol se po podání v tabletách pomalu eliminuje s průměrným poločasem ($t_{1/2}$) 29 hodin (rozmezí 26 až 31 hodin) a průměrnou zdánlivou clearance v rozmezí od 7,5 do 11 litrů za hodinu. Po podání ^{14}C posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, s 14 % radioaktivně značené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně značené dávky je mateřská látka). Plazmatických koncentrací v ustáleném stavu se při 300mg dávce dosáhne 6. dne (podávána jednou denně po nasycovací dávce dvakrát denně 1. den).

Farmakokinetika u zvláštních populací

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnocení farmakokinetiky posakonazolu byla u pacientů, kterým byl podáván posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg jednou denně následující po dávkování dvakrát denně v 1. den na léčbu invazivní aspergilózy a profylaxe invazivních mykotických infekcí, predikována koncentrace posakonazolu v ustáleném stavu.

Tabulka 9. Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg denně (dvakrát denně v 1. den)

Režim	Populace	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablety (nalačno)	Profylaxe	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Léčba invazivní aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát pro infuzní roztok	Profylaxe	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1,780 (874; 3 620)

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientů naznačuje, že rasa, pohlaví, porucha funkce ledvin a onemocnění (profylaxe nebo léčba) nemají žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

Děti (< 18 let)

S posakonazolem v tabletách jsou u pediatrické populace omezené zkušenosti (n=3). Farmakokinetika posakonazolu byla u pediatrických pacientů hodnocena v perorální suspenzi. Po podání 800 mg posakonazolu v perorální suspenzi denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná nejnižší plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8 - 17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18 - 64 let (817 ng/ml). Pro pacienty mladší 8 let nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Obdobně byla ve studiích profylaktického podávání průměrná koncentrace posakonazolu (C_{av}) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13 - 17 let) srovnatelná s C_{av} u dospělých (≥ 18 let).

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

Mezi geriatrickými a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s věkem. C_{av} posakonazolu je obecně srovnatelná u mladších a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), avšak C_{av} je zvýšená o 11 % u velmi starých pacientů (≥ 80 let). Proto je doporučeno pozorně sledovat velmi staré pacienty (≥ 80 let) pro výskyt nežádoucích účinků.

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je srovnatelná u mladých a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let).

Rozdíly farmakokinetiky na základě věku nejsou považované za klinicky relevantní, proto není vyžadována úprava dávky.

Rasa

O posakonazolu v tabletách není ohledně různých ras k dispozici dostatek údajů.

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a C_{\max} posakonazolu v perorální suspenzi ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černošů a bělochů byl podobný.

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. C_{av} je u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg zvýšena o 19 %. Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje pečlivé sledování kvůli propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Porucha funkce ledvin

Po podání jednotlivé dávky posakonazolu v perorální suspenzi nebyl pozorován žádný vliv mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin ($n=18$ $Cl_{\text{cr}} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($n=6$, $Cl_{\text{cr}} < 20$ ml/min/1,73 m²) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [> 96 % CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [< 40 % CV]. Nicméně, protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není zapotřebí úpravy dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou.

Podobná doporučení se týkají i posakonazolu v tabletách, nicméně specifická studie s posakonazolem v tabletách nebyla provedena.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 400 mg posakonazolu v perorální suspenzi podané perorálně pacientům s mírnou (třídy A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třídy B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třídy C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (šest osob ve skupině) byla průměrná AUC 1,3 až 1,6násobně vyšší v porovnání s AUC u párových kontrolních subjektů s normální funkcí jater. Koncentrace volného posakonazolu nebyly stanoveny a nemůže být vyloučeno, že je větší zvýšení v expozici volnému posakonazolu než pozorované 60 % zvýšení v celkové AUC. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) se v příslušných skupinách prodlužoval z přibližně 27 hodin až na asi 43 hodin. U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování, je však třeba postupovat opatrně, vzhledem k riziku vyšší plazmatické expozice.

Podobná doporučení se týkají i posakonazolu v tabletách, nicméně specifická studie s posakonazolem v tabletách nebyla provedena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejné nebo vyšší, než jsou terapeutické dávky dosahované u člověka.

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u člověka při podávání terapeutické dávky. Tento nálezný nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanáctiměsíční

studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálního nebo periferního nervového systému při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenaají nutně potenciál k funkčním změnám u člověka.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximální plazmatické koncentraci 8,5násobně vyšší, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u člověka. Echokardiografie neukázala žádné známky srdeční dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici 2,1násobně vyšší než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 2,1násobně vyšší (potkani) a 8,5násobně vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u člověka.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u člověka, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystokii, prodloužené době gestace, snížené průměrné velikosti vrhu a změnám postnatální životaschopnosti. U králíků byl posakonazol embryotoxický při expozici vyšší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezi.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo při intravenózním podávání posakonazolu mladým psům (10 až 23 týdnů věku) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelózy
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolóza (E 463)
Oxid křemičitý pro dentální použití
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Noxafil 100 mg enterosolventní tablety jsou baleny v PVC/polychlorotrifluorethylenových laminátových blistrech s protlačovací hliníkovou fólií.

Noxafil enterosolventní tablety jsou baleny v blistrech v papírových krabičkách po 24 (2 x 12) nebo 96 (8 x 12) tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005
Datum posledního prodloužení: 25. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg posakonazolu.

Jeden ml obsahuje 18 mg posakonazolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 462 mg (20 mmol) sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 680 mg cyklodextrinu (jako sodnou sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD)).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá, bezbarvá až žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých a pediatrických pacientů od 2 let věku (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itraconazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itraconazolu, nebo u pacientů, kteří itraconazol netolerují;
- Kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itraconazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;

Refrakterita je definována jako progrese infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok je také indikován jako profylaxe invazivních mykotických infekcí u následujících dospělých a pediatrických pacientů od 2 let věku (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává vyústění v protrahovanou neutropenii a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii kvůli reakci štěpu proti hostiteli a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz prosím souhrn údajů o přípravku Noxafil perorální suspenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z profylaktických důvodů.

Dávkování

Přípravek Noxafil je rovněž k dispozici k perorálnímu podání (Noxafil 100 mg enterosolventní tablety, Noxafil 40 mg/ml perorální suspenze a 300mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi). Přejít na perorální podávání se doporučuje, jakmile to pacientův stav dovolí (viz bod 4.4).

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Úvodní nasycovací dávka 300 mg přípravku Noxafil (300 mg koncentrátu pro infuzní roztok nebo tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (300 mg koncentrátu pro infuzní roztok nebo tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku tablety lze užít bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková doba léčby je 6-12 týdnů. Pokud je klinicky indikováno, je vhodné zaměnit podání intravenózní a perorální.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	Dospělí: Úvodní nasycovací dávka 300 mg přípravku Noxafil dvakrát denně první den, poté 300 mg jednou denně. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
	Pediatričtí pacienti ve věku od 2 do méně než 18 let: Úvodní nasycovací dávka 6 mg/kg (do maxima 300 mg) dvakrát denně první den, poté 6 mg/kg (do maxima 300 mg) jednou denně. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
Profylaxe invazivních mykotických infekcí	Dospělí: Úvodní nasycovací dávka 300 mg přípravku Noxafil dvakrát denně první den, poté 300 mg jednou denně. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe přípravkem Noxafil začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk na mm ³ .
	Pediatričtí pacienti ve věku od 2 let do méně než 18 let: Úvodní nasycovací dávka 6 mg/kg (do maxima 300 mg) dvakrát denně první den, poté 6 mg/kg (do maxima 300 mg) jednou denně. Délka léčby je založena na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe přípravkem Noxafil začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk na mm ³ .

Přípravek Noxafil je nutno podávat centrální žilní kanylou, včetně centrálního žilního katetru nebo periferně zavedeného centrálního katetru pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 90 minut. Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus. Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze jednorázovou infuzi podat periferním žilním katetrem. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut (viz body 4.8 a 6.6).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min) se předpokládá, že dojde k akumulaci intravenózního vehikula, sodné soli sulfobutoxybetadexu (SBECD). U těchto pacientů je nutno používat perorální léčivé formy přípravku Noxafil, ledaže by vyhodnocení poměru přínosů a rizik pro pacienta použití přípravku Noxafil koncentrát pro infuzní roztok ospravedlňovalo. U těchto pacientů je nutno pečlivě sledovat sérové hladiny kreatininu (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

Přípravek Noxafil pro infuzní roztok se kvůli bezpečnostním obavám založeným na preklinických studiích nemá používat u dětí mladších 2 let (viz bod 5.3).

Způsob podání

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok vyžaduje před podáním naředění (viz bod 6.6). Přípravek Noxafil je nutno podávat centrální žilní kanylou, včetně centrálního žilního katetru nebo periferně zavedeného centrálního katetru pomalou intravenózní (i.v.) infuzí po dobu přibližně 90 minut (viz body 4.2, 4.4 a 4.8). Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus.

Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze jednorázovou infuzi podat periferním žilním katetrem. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut, aby se snížila pravděpodobnost reakcí v místě infuze (viz bod 4.8).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně výskyt arytmií torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny jaterní reakce (např. zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol má být u pacientů s poruchou funkce jater používán se zvýšenou opatrností vzhledem k omezené klinické zkušenosti a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu mohou být u těchto pacientů vyšší (viz body 4.2 a 5.2).

Sledování pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin

V důsledku variability expozice je nutno pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin sledovat pečlivě s ohledem na průlomové mykotické infekce (viz body 4.2 a 5.2)

Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí.

Pacienti, u kterých se během léčby posakonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Léčba pacienta má zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zváženo přerušení léčby posakonazolem.

Prodloužení QTc

Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posakonazol nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých je známo, že prodloužují QTc interval (viz body 4.3 a 4.5). Posakonazol musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

Poruchy elektrolytové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, mají být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

U pacientů jsou střední hodnoty maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) po podání posakonazolu jako koncentrátu pro infuzní roztok čtyřnásobně zvýšeny v porovnání s podáním perorální suspenze. Zesílený vliv na interval QTc nelze vyloučit. Zvláštní pozornost se doporučuje v případech, kdy se posakonazol podává periferně, protože doporučená doba infuze 30 minut může C_{max} dále zvýšit.

Lékové interakce

Posakonazol je inhibitorem CYP3A4 a jen ve zvláštních případech má být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dýchání lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze, pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů křečí, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tehdy, když není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (*TLS-tumour lysis syndrome*) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC venetoklaxu.

Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz

V kombinaci mohou být koncentrace posakonazolu významně sníženy; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Plazmatická expozice

Plazmatické koncentrace po podání posakonazolu intravenózně ve formě koncentrátu pro infuzní roztok jsou obecně vyšší, než koncentrace, kterých se dosahuje pomocí posakonazolu v perorální suspenzi. Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu mohou u některých pacientů v čase vzrůstat (viz bod 5.2).

Tromboembolické příhody

Tromboembolické příhody byly u posakonazolu intravenózního koncentrátu pro infuzní roztok identifikovány jako potenciální riziko, ale v klinických studiích nebyly pozorovány. V klinických studiích byla pozorována tromboflebitida. Je nezbytná pozornost s ohledem na výskyt jakýchkoliv známek a příznaků tromboembolických příhod (viz body 4.8 a 5.3).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 462 mg (20 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku odpovídá 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Přípravek Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba zohlednit zejména u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Cyklodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 6 680 mg cyklodextrinu v jedné injekční lahvičce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující informace byly odvozeny z údajů získaných u posakonazolu v perorální suspenzi nebo dřívější tabletové lékové formě. Všechny lékové interakce posakonazolu v perorální suspenzi, kromě interakcí, které mají vliv na absorpci posakonazolu (ovlivněním pH v žaludku a žaludeční motility), se považují za relevantní rovněž pro posakonazol koncentrát pro infuzní roztok.

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronidaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoproteinový (P-gp) eflux. Proto inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin,

klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest mohou zvyšovat, respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval C_{max} (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobných induktorů (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fosamprenavir

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji průlomové mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo C_{max} a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem není znám.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotaminu a dihydroergotaminu), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba těmito inhibitory HMG-CoA reductázy má být přerušena během léčby posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

Vinka alkaloidy

Většina vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) patří mezi substráty CYP3A4. Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.4). Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě a dalším závažným nežádoucím účinkům. U pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu se proto mají podávat azolová antimykotika včetně posakonazolu jen tehdy, když není možnost alternativní antimykotické léčby.

Rifabutin

Po perorálním podání zvyšoval posakonazol C_{max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{max} a AUC sirolimu (2mg jednorázová dávka). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, kdykoliv je to možné, vyhnout. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi časté monitorování minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, vyústit v subterapeutické hladiny. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům a výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucí k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Poté mají být plazmatické hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovány během současného podávání obou přípravků, a i po skončení léčby posakonazolem a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

Posakonazol zvyšoval C_{max} a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, má být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté se mají pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během současného podávání obou přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu má být podle potřeby upravena.

Inhibitory HIV proteáz

Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi substráty CYP3A4, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické hladiny těchto antiretrovirových látek. Současné podávání posakonazolu

v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6násobnému, respektive 3,7násobnému (rozpětí 1,2 až 26) zvýšení C_{max} a AUC atazanaviru. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5násobnému, respektive 2,5násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení C_{max} a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně k léčbě atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevů toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jednorázové dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jednorázové perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného terminálního poločasu midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prodloužené sedace se doporučuje upravit dávku benzodiazepinu v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) (viz bod 4.4).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity spojených s blokátory vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

Digoxin

Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušení léčby posakonazolem monitorovat.

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukózy.

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibítoem CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).

Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (2,8násobek expozice dosahované u člověka při intravenózní dávce 300 mg) nebo samic potkanů v dávkách až do 45 mg/kg (3,4násobek expozice dosahované u člověka při intravenózní dávce 300 mg). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba dbát opatrnosti, protože při užívání posakonazolu byly hlášeny určité nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsluhování stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny zejména ze studií s perorální suspenzí.

Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok byla posuzována u 72 zdravých dobrovolníků a 268 pacientů zapojených do klinické studie antimykotické profylaxe.

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet byla posuzována u 288 pacientů zapojených do klinické studie léčby aspergilózy, z nichž 161 pacientů dostávalo koncentrát pro infuzní roztok a 127 pacientů dostávalo tablety.

Posakonazol v koncentrátu pro infuzní roztok byl hodnocen pouze u pacientů s AML a MDS a u pacientů po HSCT s reakcí štěpu proti hostiteli nebo s rizikem takové reakce. Maximální trvání expozice koncentrátu pro infuzní roztok byla kratší než u perorální suspenze. Plazmatická expozice při použití infuzního roztoku byla vyšší než při použití perorální suspenze.

V úvodních studiích na zdravých dobrovolnících bylo podání jednorázové dávky posakonazolu infundované za 30 minut periferním žilním katetrem spojeno s 12% incidencí reakcí v místě infuze (4% incidence tromboflebitidy). Opakované dávky posakonazolu podávané periferním žilním katetrem byly spojeny s tromboflebitidou (60% incidence). Proto byl v následných studiích posakonazol podáván centrálním žilním katetrem. Pokud nebyl centrální žilní katetr snadno k dispozici, mohli

pacienti dostat jednu infuzi trvající 30 minut prostřednictvím periferního žilního katetru. Doba periferní žilní infuze delší než 30 minut vede k vyšší incidenci reakcí v místě infuze a tromboflebitidy.

Bezpečnost posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok byla posuzována v klinických studiích u 268 pacientů. Pacienti byli zařazováni do nekomparativní farmakokinetické a bezpečnostní studie posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok při podávání v rámci profylaxe mykotických infekcí (Studie 5520). Jedenáct pacientů dostalo jednorázovou dávku 200 mg posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok, 21 pacientů dostávalo denní dávku 200 mg po medián doby 14 dní a 237 pacientů dostávalo denní dávku 300 mg po medián doby 9 dní. Ohledně podávání po více než 28 dní nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. Údaje o bezpečnosti u starších osob jsou omezené.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (>25 %), který se objevil během intravenózní fáze podávání posakonazolu při dávkování 300 mg jednou denně, byl průjem (32 %).

Nejčastějším nežádoucím účinkem (>1 %) vedoucím k vysazení posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok v dávce 300 mg jednou denně byla AML (1 %).

Bezpečnost posakonazolu v tabletách a ve formě koncentrátu pro infuzní roztok byla také hodnocena v kontrolované studii léčby invazivní aspergilózy. Maximální doba léčby invazivní aspergilózy byla podobná té hodnocené u perorální suspenze pro záchrannou léčbu a byla delší než u tablet nebo koncentrátu pro infuzní roztok v profylaxi.

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok byla hodnocena u 115 pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let pro profylaktické použití. Imunokompromitovaní pediatrickí pacienti se známou nebo očekávanou neutropenií byli vystaveni posakonazolu v dávce 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg nebo 6 mg/kg.

Hlášené nežádoucí účinky byly obecně podobné těm očekávaným u pediatrické onkologické populace podstupující léčbu maligního onemocnění nebo bezpečnostnímu profilu posakonazolu u dospělých.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (>2 %) během léčby byly zvýšená alaninaminotransferáza (2,6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné skupiny četnosti, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a/nebo během používání po uvedení přípravku na trh podle orgánových systémů a četnosti*

Poruchy krve a lymfatického systému Časté: Méně časté: Vzácné:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému Méně časté: Vzácné:	alergická reakce hypersenzitivní reakce

Endokrinní poruchy Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy Časté: Méně časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie hyperglykemie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku psychotická porucha, deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitate, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	hypertenze hypotenze, tromboflebitida, vaskulitida plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	nauzea zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroezofageální refluxní choroba, otok úst gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, flapping tremor

Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka, svědění ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevensův-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté:	bolest zad, bolest šíje, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený kreatinin v krvi renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté: Vzácné:	menstruační porucha bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: Méně časté: Vzácné:	pyrexie (horečka), astenie, únava otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, bolest v místě infuze, flebitida v místě infuze, trombóza v místě infuze, zánět sliznice otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet, koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Během sledování po uvedení posakonazolu v perorální suspenzi na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií dostávali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpurnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; nicméně klinické údaje jsou v současnosti příliš omezené na to, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillance studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales* spp (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy rodu *Aspergillus*

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) posakonazolu rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST:

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

- *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

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinickými hraničními hodnotami.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná léčba poskytne přidanou hodnotu pro pacienta.

Klinické zkušenosti

Shrnutí přemostující studie posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok

Studie 5520 byla nekomparativní, multicentrická studie provedená s cílem vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti, bezpečnost a snášenlivost posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok.

Do studie 5520 bylo zařazeno celkem 279 subjektů, včetně 268 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok. Kohorta 0 byla navržena tak, aby vyhodnocovala snášenlivost jednorázové dávky posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok, pokud se podal centrální kanylou. Populace subjektů kohorty 1 a 2 zahrnovaly subjekty s AML nebo MDS, kterým byla v nedávné době podána chemoterapie a vyvinula se u nich výrazná neutropenie nebo se její vývoj očekával. V kohortách 1 a 2 byly hodnoceny dvě různé dávkové skupiny: 200 mg dvakrát denně 1. den, následované 200 mg jednou denně (kohorta 1) a 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 300 mg jednou denně (kohorta 2).

Populace subjektů z kohorty 3 zahrnovala: 1) pacienty s AML nebo MDS, kterým byla v nedávné době podána chemoterapie a vyvinula se u nich výrazná neutropenie nebo se její vývoj očekával, nebo 2) pacienty, kteří podstoupili HSCT a dostávali imunosupresivní léčbu jako prevenci nebo léčbu GVHD. Tyto typy pacientů byly předtím studovány v pivotní kontrolované studii posakonazolu v perorální suspenzi. Na základě farmakokinetických a bezpečnostních výsledků kohort 1 a 2 dostávaly všechny subjekty v kohortě 3 300 mg dvakrát denně 1. den, poté 300 mg jednou denně.

Celková populace subjektů měla průměrnou hodnotu věku 51 let (rozpětí = 18 až 82 let), 95 % byli běloši, hlavní etnickou skupinou nebyli Hispánci ani Latinští Američané (92 %), a 55 % byli muži. Ve studii se léčilo 155 (65 %) subjektů s AML nebo MDS, a 82 (35 %) subjektů s HSCT, jako primárním onemocněním při zařazení do studie.

První den a v ustáleném stavu 14. den byly u všech subjektů kohorty 1 a 2 a v 10. den u subjektů kohorty 3 odebrány pravidelné farmakokinetické vzorky. Tato pravidelná farmakokinetická analýza prokázala, že 94 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo ustáleného stavu C_{av} mezi 500 a 2500 ng/ml. [C_{av} byla průměrná koncentrace posakonazolu v ustáleném stavu, vypočítaná jako AUC/dávkovací interval (24 hodin)]. Tato expozice byla zvolena na základě farmakokinetických/farmakodynamických uvážení odvozených z posakonazolu v perorální suspenzi. Subjekty, které dostávaly 300 mg jednou denně dosáhly průměrné hodnoty C_{av} v ustáleném stavu 1500 ng/ml.

Souhrn studie posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet v léčbě invazivní aspergilózy

Bezpečnost a účinnost posakonazolu v léčbě pacientů s invazivní aspergilózou byla hodnocena v dvojité zaslepené kontrolované studii (studie-69) u 575 pacientů s prokázanými, pravděpodobnými nebo možnými invazivními mykotickými infekcemi podle kritérií EORTC/MSG.

Pacienti byli léčeni posakonazolem (n=288) ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg denně (dvakrát denně 1. den). Pacienti ve skupině s komparátorem byli léčeni vorikonazolem (n=287) podávaným i.v. v dávce 6 mg/kg dvakrát denně 1. den, následované 4 mg/kg dvakrát denně nebo perorálně v dávce 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 200 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populaci podle léčebného záměru (ITT – *intent-to-treat*) (všichni jedinci, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva) dostávalo 288 pacientů posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Úplná analýza souboru populace (FAS – *full analysis set*) je podskupinou všech subjektů v rámci ITT populace, která byla klasifikována nezávislým rozhodnutím jako s prokázanou nebo pravděpodobnou

invazivní aspergilózou: 163 subjektů s posakonazolem a 171 subjektů s vorikonazolem. Mortalita ze všech příčin a celková klinická odpověď v těchto dvou populacích je uvedena v tabulce 3 resp. 4.

Tabulka 3. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: mortalita ze všech příčin ve 42. dni a 84. dni v populacích ITT a FAS

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalita u ITT ve 42. dni	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 %(-11,6; 1,0)
Mortalita u ITT v 84. dni	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalita u FAS ve 42. dni	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Mortalita u FAS v 84. dni	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody vážení.

Tabulka 4. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: celková klinická odpověď v 6. a 12. týdnu u FAS populace

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95 % CI)
	N	Úspěch (%)	N	Úspěch (%)	
Celková klinická odpověď u FAS v 6. týdnu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 (%) (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpověď u FAS ve 12. týdnu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* Úspěšná celková klinická odpověď byla definována jako přežití s částečnou nebo celkovou odpovědí. Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody vážení

Shrnutí přemostující studie enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Farmakokinetika a bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi byla hodnocena u 115 pediatrických subjektů ve věku od 2 let do méně než 18 let v nerandomizované, multicentrické, otevřené, postupně dávku zvyšující studii (studie 097). Imunokompromitované pediatrické subjekty se známou nebo očekávanou neutropenií byly vystaveny posakonazolu v dávce 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg nebo 6 mg/kg denně (dvakrát denně 1.den). Na začátku dostalo všech 115 subjektů posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok po dobu nejméně 7 dní a 63 subjektů bylo převedeno na enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Průměrná celková doba léčby (posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi) všech léčených subjektů byla 20,6 dní (viz bod 5.2).

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

Invazivní aspergilóza

Účinnost posakonazolu v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné terapie u invazivní aspergilózy pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální lékové formy) nebo itrakonazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za

refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 5, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

Tabulka 5. Celková účinnost posakonazolu v perorální suspenzi na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

	Posakonazol v perorální suspenzi	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspěch dle druhu		
Vše mykologicky potvrzeno	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>Aspergillus</i> spp. ³		
<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 %)

Druhy rodu Fusarium

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itraconazolu, bylo sedm pacientů označeno jako responděři.

Chromoblastomykóza/mycetom

Devět z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený druhy rodu *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

Jedenáct z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby celkové nebo částečné vymizení známek a příznaků přítomných při zahájení terapie) posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 296 dní (medián), maximum bylo 460 dní.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)

Dvě randomizované, kontrolované studie profylaktického podání byly provedeny u pacientů s vysokým rizikem rozvoje invazivních mykotických infekcí.

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

³ Zahnuje další méně běžné kmeny nebo neznámé kmeny

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) nebo s perorálním roztokem itraconazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myeloidní leukemii nebo myelodysplastický syndrom. Primárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy akutní myeloidní leukemie byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itraconazolu.

Aspergilóza byla u obou studií profylaktického podání nejčastější průlomovou infekcí. V tabulce 6 a 7 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence průlomových aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 6. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a	P-hodnota
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI			
Léčebné období^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Pevně stanovené období^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

Tabulka 7. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina ^a
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou		
Léčebné období^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Pevně stanovené období^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčebného přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí ($P=0,0354$), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI ($P=0,0209$).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299; $P=0,0413$).

Pediatrická populace

Ohledně posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok jsou k dispozici omezené pediatrické zkušenosti.

Tři pacienti ve věku 14-17 let byli v rámci studie léčby invazivní aspergilózy léčení posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet v dávce 300 mg/denně (dvakrát denně 1. den, následně jednou denně).

Bezpečnost a účinnost posakonazolu (přípravky Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, Noxafil koncentrát pro infuzní roztok) byla stanovena u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Užívání posakonazolu v těchto věkových skupinách je podloženo záznamy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií posakonazolu u dospělých a farmakokinetickými a bezpečnostními údaji z pediatrických studií (viz bod 5.2). V pediatrických studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s používáním posakonazolu u pediatrických pacientů (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost přípravku Noxafil u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena.

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

Před zahájením a během podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivého přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkem. Kritický poměr pro subjekty s infekcí *Aspergillum* byl okolo 200. Je obzvláště důležité snažit se zajistit, aby u pacientů s infekcí *Aspergillum* byly dosaženy maximální plazmatické hladiny (viz body 4.2 a 5.2 pro doporučené dávkovací režimy).

Distribuce

Po podání 300 mg posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok trvajícím 90 minut byla průměrná hodnota maximálních koncentrací na konci infuze 3280 ng/ml (74 % CV). Po jednorázovém a opakovaném podání v terapeutickém rozmezí (200 až 300 mg) vykazuje posakonazol farmakokinetiku závislou na dávce. Posakonazol má distribuční objem 261 litrů, což ukazuje na extravaskulární distribuci.

Posakonazol se ve velké míře váže na proteiny (> 98 %), především na sérový albumin.

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % radioaktivně značené dávky podané v perorální suspenzi.

Eliminace

Posakonazol se po podání 300 mg v koncentrátu pro infuzní roztok pomalu eliminuje s průměrnou hodnotou poločasu ($t_{1/2}$) 27 hodin a průměrnou hodnotou clearance 7,3 l/hod. Po podání ^{14}C posakonazolu v perorální suspenzi byla radioaktivita koncentrována především ve stolicí (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, se 14 % radioaktivně označené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně označené dávky je mateřská látka). Ustáleného stavu se při dávce 300 mg dosáhne 6. den (podávání jednou denně po dávce podané dvakrát denně 1. den).

Plazmatická koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu koncentrátu pro infuzní roztok v jednorázové dávce se zvýšila více než dávce úměrným způsobem v rozsahu 50 - 200 mg; pro srovnání, na dávce závislé zvýšení bylo pozorováno v rozmezí 200 - 300 mg.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnocení farmakokinetiky posakonazolu byla u pacientů, kterým byl podáván posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg jednou denně následující po dávkování dvakrát denně v 1. den na léčbu invazivní aspergilózy a profylaxe invazivních mykotických infekcí, predikována koncentrace posakonazolu v ustáleném stavu.

Tabulka 8. Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg denně (dvakrát denně v 1. den)

Režim	Populace	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablety (nalačno)	Profylaxe	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Léčba invazivní aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát pro infuzní roztok	Profylaxe	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientů naznačuje, že rasa, pohlaví, porucha funkce ledvin a onemocnění (profylaxe nebo léčba) nemají žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

Děti (< 18 let)

Ve studii léčby invazivní aspergilózy posakonazolem v koncentrátu pro infuzní roztok jsou k dispozici omezené (n=3) pediatrické zkušenosti (viz body 4.2 a 5.3).

Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů po opakovaném podání dávek posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi u pediatrických pacientů s neutropenií ve věku od 2 let do méně než 18 let jsou znázorněny v tabulce 9. Pacienti byli zařazeni do 2 věkových skupin a dostávali posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi v dávce 6 mg/kg (maximálně 300 mg) jednou denně (dvakrát denně 1.den) (viz bod 5.1).

Tabulka 9. Souhrn geometrických průměrů farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu (% geometrických CV) po opakovaném podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní

roztok a posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi v dávce 6 mg/kg u pediatrických pacientů s neutropenií nebo očekávanou neutropenií

Věková skupina	Typ dávky	n	AUC _{0-24 hod} (ng·hod/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (hod)	CL/F‡ (l/hod)
2 až <7 let	IV	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57- 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17- 7,92)	4,60 (35,2)
7 až 17 let	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33- 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00- 4,00)	8,39 (190,3)

IV= posakonazol ve formě koncentráту pro infuzní roztok; PFS= posakonazol ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi; AUC_{0-24hod} = plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase 0 do 24 hod; C_{max} = maximální pozorovaná plazmatická koncentrace; C_{min} = minimální pozorovaná plazmatická koncentrace; T_{max} = doba maximální pozorované koncentrace; CL /F = zdánlivá clearance celého těla
* C_{av} = plazmatická koncentrace průměrovaná časem (t.j. AUC_{0-24 hod}/24hod)
† Medián (minimum-maximum)
‡ Clearance (CL pro IV a CL/F pro PFS)

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnotícího farmakokinetiku posakonazolu a předpovídajícího expozici u pediatrických pacientů je dosaženo cílové hodnoty průměrné koncentrace expozice posakonazolem v ustáleném stavu (C_{av}) přibližně 1 200 ng/ml a C_{av} ≥ 500 ng/ml u přibližně 90 % pacientů s doporučenou dávkou posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi. Simulace využívající populačního farmakokinetického modelu předpovídají C_{av} ≥ 500 ng/ml u 90 % pediatrických pacientů vážících nejméně 40 kg po podání dávky posakonazolu pro dospělé ve formě enterosolventních tablet (300 mg dvakrát denně 1. den a 300 mg jednou denně od druhého dne).

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientů naznačuje, že věk, pohlaví, poškození ledvin a etnická příslušnost nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu v koncentráту pro infuzní roztok je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

Mezi geriatrickými a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly z hlediska bezpečnosti.

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s věkem. C_{av} posakonazolu je obecně srovnatelná u mladších a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), avšak C_{av} je zvýšená o 11 % u velmi starých pacientů (≥ 80 let). Proto je doporučeno pozorně sledovat velmi staré pacienty (≥ 80 let) pro výskyt nežádoucích účinků.

Farmakokinetika posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok je srovnatelná u mladých a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let).

Rozdíly farmakokinetiky na základě věku nejsou považované za klinicky relevantní, proto není vyžadována úprava dávky.

Rasa

Ohledně rozdílů mezi různými rasami není pro posakonazol v koncentrátu pro infuzní roztok k dispozici dostatek údajů.

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a C_{\max} posakonazolu v perorální suspenzi ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černochů a bělochů byl podobný.

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. C_{av} je u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg zvýšena o 19 %.

Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje pečlivé sledování kvůli propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Porucha funkce ledvin

Po podání jednorázové dávky posakonazolu v perorální suspenzi nebyl pozorován žádný vliv mírné až středně těžké funkce ledvin ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [> 96 % CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [< 40 % CV]. Nicméně protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není doporučena žádná úprava dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou. Kvůli variabilitě v expozici musí být pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin pečlivě sledováni s ohledem na průlomové mykotické infekce (viz bod 4.2).

Podobná doporučení platí pro posakonazol v koncentrátu pro infuzní roztok, nicméně specifická studie s posakonazolem v koncentrátu pro infuzní roztok nebyla provedena.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 400 mg posakonazolu v perorální suspenzi podané perorálně pacientům s mírnou (třídy A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třídy B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třídy C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (šest osob ve skupině) byla průměrná AUC 1,3 až 1,6násobně vyšší v porovnání s AUC u párových kontrolních subjektů s normální funkcí jater. Koncentrace volného posakonazolu nebyly stanoveny a nemůže být vyloučeno, že je větší zvýšení v expozici volnému posakonazolu než pozorované 60 % zvýšení v celkové AUC. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) se v příslušných skupinách prodlužoval z přibližně 27 hodin až na přibližně 43 hodin. U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování, je však třeba postupovat opatrně, vzhledem k riziku vyšší plazmatické expozice.

Podobná doporučení platí pro posakonazol v koncentrátu pro infuzní roztok, nicméně specifická studie s posakonazolem v koncentrátu pro infuzní roztok nebyla provedena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejné nebo vyšší, než jsou terapeutické dávky dosahované u člověka.

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u člověka při podávání terapeutické dávky. Tento nálezný nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve 12měsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálního nebo periferního nervového systému při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u člověka.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximální plazmatické koncentraci 8,9násobně vyšší, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u člověka při podání 300 mg intravenózní infuzí. Echokardiografie neukázala žádné známky srdeční dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici 2,2násobně vyšší, než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 2,2násobně vyšší (potkani) a 8,9násobně vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u člověka.

V 1měsíční studii na opicích s opakovanými dávkami byla pozorována na dávce nezávislá incidence trombů/embolů v plicích. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u člověka, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystokii, prodloužené době gestace, snížené průměrné velikosti vrhu a změnám postnatální životaschopnosti. U králíků byl posakonazol embryotoxický při expozici vyšší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezi.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo při podávání intravenózního posakonazolu mladým psům (10 týdnů až 23 týdnů věku) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD)
Dinatrium-edetát
Kyselina chlorovodíková [k úpravě pH]
Hydroxid sodný [k úpravě pH]
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Noxafil se nesmí ředit:

Ringerovým roztokem s laktátem
5% glukózou s Ringerovým roztokem s laktátem
4,2% roztokem hydrogenuhličitanu sodného

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Z mikrobiologického hlediska se musí přípravek po smísení použít ihned. Pokud se nepoužije ihned, lze roztok uchovávat chlazený na teplotu 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin. Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem obsahující 16,7 ml roztoku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Návod k podávání přípravku Noxafil koncentrát pro infuzní roztok

- Vychlazenou injekční lahvičku přípravku Noxafil nechte ohřát na pokojovou teplotu.
- Asepticky přeneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózního vaku (nebo lahve) obsahujícího kompatibilní rozpouštědlo (viz níže seznam rozpouštědel) o objemu v rozmezí 150 ml až 283 ml v závislosti na konečné koncentraci, které má být dosaženo (ne nižší než 1 mg/ml a ne vyšší než 2 mg/ml).
- Podejte centrální žilní kanylou, včetně centrálního žilního katetru nebo periferně zavedeného centrálního žilního katetru (PICC) pomalou intravenózní infuzí trvající přibližně 90 minut. Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus.
- Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze podat periferním žilním katetrem jednorázovou infuzi o takovém objemu, aby se dosáhlo naředění na přibližně 2 mg/ml. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut.
Poznámka: v klinických studiích vedly opakované periferní infuze podávané do stejné žíly k reakcím v místě infuze (viz bod 4.8).
- Přípravek Noxafil je určen k jednorázovému použití.

Následující léčivé přípravky lze infundovat současně stejnou infuzní linkou (neboli kanylou) jako přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok:

Amikacin-sulfát
Kaspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutamin-hydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicin-sulfát
Hydromorfon-hydrochlorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfin-sulfát

Norepinefrin-tartarát
Chlorid draselný
Vankomycin-hydrochlorid

Další přípravky, které nejsou uvedené v tabulce výše, se nesmí podávat souběžně s přípravkem Noxafil stejnou intravenózní hadičkou (neboli kanylou).

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se před podáním musí vizuálně zkontrolovat na výskyt částic. Barva roztoku přípravku Noxafil se pohybuje od bezbarvé do světle žluté. Změny barvy v tomto rozmezí nemají na kvalitu přípravku vliv.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených dále:

5% glukóza ve vodě
0,9% chlorid sodný
0,45% chlorid sodný
5% glukóza a 0,45% chlorid sodný
5% glukóza a 0,9% chlorid sodný
5% glukóza a 20 mekv KCl

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/05/320/004 1 injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005
Datum posledního prodloužení: 25. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonstituci má enterosolventní perorální suspenze koncentraci přibližně 30 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,28 mg/ml methylparabenu (E 218) a 0,04 mg/ml propylparabenu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu (E 420) v jednom mililitru.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom mililitru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi.

Téměř bílý až žlutý prášek.

Rozpouštědlo je zakalená, bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů ve věku od 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří itrakonazol netolerují;
- Kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itrakonazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují.

Refrakterita je definována jako progresse infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je indikován jako profylaxe invazivních mykotických infekcí u následujících pediatrických pacientů ve věku od 2 let:

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává vyústění v protrahovanou neutropenii a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii kvůli reakci štěpu proti hostiteli a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně použití přípravku pro primární léčbu invazivní aspergilózy viz souhrn údajů o přípravku Noxafil koncentrát pro infuzní roztok a enterosolventní tablety.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz souhrn údajů o přípravku Noxafil perorální suspenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nezaměnitelnost mezi přípravkem Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi a přípravkem Noxafil perorální suspenze

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je indikován pouze u pediatrických pacientů (<18 let věku). Po dospělé pacienty ≥ 18 let je dostupná jiná léková forma (přípravek Noxafil perorální suspenze).

Enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je nezaměnitelný s perorální suspenzí z důvodu rozdílného dávkování každé z forem. Proto pro dávkování každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou formu.

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z profylaktických důvodů.

Dávkování

Přípravek Noxafil je rovněž k dispozici jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml, 100mg enterosolventní tablety a 300mg koncentrát pro infuzní roztok.

Dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 2 do 18 let je uvedeno v tabulce 1.

Maximální objem dávky, který lze podat 10ml dávkovací stříkačkou, je 8 ml za použití jednoho sáčku přípravku Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, což odpovídá maximální dávce 240 mg (tj. doporučená dávka pro pacienty vážící 40 kg). U pediatrických pacientů vážících > 40 kg je doporučeno použít posakonazol ve formě tablet, pokud pacient může polykat celé tablety. Další informace ohledně dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro tablety.

Tabulka 1. Doporučená dávka pro pediatrické pacienty (ve věku od 2 do méně než 18 let) vážící 10-40 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (objem)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

1. den je doporučená dávka podána dvakrát.

Po 1. dni je doporučená dávka podávána jednou denně.

Doba trvání léčby

U pacientů s refrakterními invazivními mykotickými infekcemi (IMI) nebo u pacientů s IMI s intolerancí na léčbu první linie, má být doba trvání léčby založena na závažnosti základního onemocnění, zotavení z imunosuprese a klinické odpovědi.

U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe invazivních mykotických infekcí přípravkem Noxafil začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk na mm^3 . Doba trvání léčby je založena na zotavení se z neutropenie nebo imunosuprese.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu se neočekává a není doporučena žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Dávka má být podána perorálně do 30 minut od smíchání.

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi musí být podáván pomocí dodaných stříkaček se zářezem na hrotu.

Podrobnosti o přípravě a podání enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi jsou uvedeny v bodě 6.6 a v Návodu k použití.

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně výskyt arytmií torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny jaterní reakce (např. mírné až střední zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto

hodnoty testů upravily i bez přerušeni léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol má být u pacientů s poruchou funkce jater užíván se zvýšenou opatrností vzhledem k omezené klinické zkušenosti a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu mohou být u těchto pacientů vyšší (viz body 4.2 a 5.2).

Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí. Pacienti, u kterých se během léčby posakonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Léčba pacienta má zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zvaženo přerušeni léčby posakonazolem.

Prodloužení QTc

Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posakonazol nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých je známo, že prodloužují QTc interval (viz body 4.3 a 4.5). Posakonazol musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

Poruchy elektrolytové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, mají být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

Lékové interakce

Posakonazol je inhibitorem CYP3A4 a jen ve zvláštních případech má být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dechu lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze, pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů křečí, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tam, kde není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (*TLS-tumour lysis syndrome*) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC venetoklaxu.

Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) a efavirenz

V kombinaci mohou být koncentrace posakonazolu významně sníženy; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Plazmatická expozice

Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet jsou obvykle vyšší než po podání posakonazolu ve formě perorální suspenze. Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet se mohou v průběhu času u některých pacientů zvyšovat (viz bod 5.2).

Gastrointestinální dysfunkce

K dispozici jsou pouze omezené farmakokinetické údaje o použití přípravku u pacientů s těžkou gastrointestinální dysfunkcí (jako je například těžké průjemové onemocnění). U pacientů s těžkým průjemovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Methylparaben a propylparaben

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218) a propylparaben. Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu (E 420) v jednom mililitru. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat/nemá jim být podán tento léčivý přípravek.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom mililitru.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronidaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoproteinový (P-gp) eflux. Proto inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest mohou zvyšovat, respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval C_{max} (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací v čase) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobných induktorů (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenz je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fosamprenavir

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji průlomové mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo C_{max} a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %.

Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem, není znám.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Antagonisté H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Při současném podávání posakonazolu v tabletách s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky. Pokud se posakonazol v tabletách podává současně s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy, žádná úprava dávky posakonazolu v tabletách není potřeba.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 také může být proměnlivý i u jednotlivého pacienta.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba těmito inhibitory HMG-CoA reductázy má být přerušena během léčby posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

Vinka alkaloidy

Většina vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) patří mezi substráty CYP3A4. Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.4). Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě a dalším závažným nežádoucím účinkům. U pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu se proto mají podávat azolová antimykotika včetně posakonazolu jen tehdy, když není možnost alternativní antimykotické léčby.

Rifabutin

Posakonazol zvyšoval C_{\max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{\max} a AUC sirolimu (2 mg jednorázové podání). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi časté monitorování minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, vyústit v subterapeutické hladiny. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům a výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucích k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Poté mají být plazmatické hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovány během současného podávání obou přípravků a i po skončení léčby posakonazolem a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

Posakonazol zvyšoval C_{\max} a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, má být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté se mají pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během společného podávání obou přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu má být podle potřeby upravena.

Inhibitory HIV proteázy

Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi substráty CYP3A4, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické hladiny těchto antiretrovirových látek. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6násobnému, respektive 3,7násobnému (rozpětí 1,2 až 26) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5násobnému, respektive 2,5násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně k léčbě atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevu toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %.

V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jednorázové dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jednorázové perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného terminálního poločasu midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku benzodiazepinu v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam) (viz bod 4.4).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity spojených s blokátory vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

Digoxin

Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušování léčby posakonazolem monitorovat.

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukózy.

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibítor CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).

Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být používán během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (3,4násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,6násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba dbát opatrnosti, protože při užívání posakonazolu byly hlášeny určité nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsluhování stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny hlavně ze studií s perorální suspenzí.

Bezpečnost posakonazolu ve formě perorální suspenze byla hodnocena u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zařazených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok byla hodnocena u 115 pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let pro profylaktické použití.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly zvýšená alaninaminotransferáza (2,6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné skupiny četnosti, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a/nebo během používání po uvedení přípravku na trh podle orgánových systémů a četnosti*

Poruchy krve a lymfatického systému Časté: Méně časté: Vzácné:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému Méně časté: Vzácné:	alergická reakce hypersenzitivní reakce

Endokrinní poruchy Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy Časté: Méně časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie hyperglykemie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku psychotická porucha, deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitate, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	hypertenze hypotenze, vaskulitida plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	nauzea zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroesofageální refluxní choroba, otok úst gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, flapping tremor

Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka, svědění ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevensův-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté:	bolest zad, bolest šije, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený kreatinin v krvi renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté: Vzácné:	menstruační porucha bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: Méně časté: Vzácné:	pyrexie (horečka), astenie, únava otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznice otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet, koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Během sledování po uvedení posakonazolu v perorální suspenzi na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolem ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi nejsou zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií dostávali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; nicméně těchto údajů není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Následující *in vitro* údaje jsou dostupné, ale jejich klinický význam není znám. V surveillanc studii > 3 000 klinických izolátů plísní z let 2010-2018, 90 % hub jiných než *Aspergillus* vykazovalo následující minimální inhibiční koncentraci (MIC – *minimum inhibitory concentration*) *in vitro*: druhy rodu *Mucorales* (n=81) při 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) při 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) při 0,5 mg/l a *Purpureocillium lilacinum* (n=21) při 1 mg/l.

Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF - *Epidemiological Cut-off*) pro druhy rodu *Aspergillus*.

Hodnoty ECOFF posakonazolu rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST.

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

- *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

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinickými hraničními hodnotami.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná léčba přinese přídavný prospěch pro pacienta.

Klinické zkušenosti

Shrnutí přemostující studie enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Farmakokinetika a bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi byla hodnocena u 115 pediatrických subjektů ve věku od 2 let do méně než 18 let v nerandomizované, multicentrické, otevřené, postupně dávku zvyšující studii (studie 097). Imunokompromitované pediatrické subjekty se známou nebo očekávanou neutropenií byly vystaveny posakonazolu v dávkách 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg nebo 6 mg/kg denně (dvakrát denně 1. den). Na začátku dostalo všech 115 subjektů posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok po dobu nejméně 7 dní a 63 subjektů bylo převedeno na enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Průměrná celková doba léčby (posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi) všech léčených subjektů byla 20,6 dne (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Použití posakonazolu v těchto věkových skupinách je podloženo záznamy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií posakonazolu u dospělých, farmakokinetickými a bezpečnostními údaji z pediatrických studií a populačním farmakokinetickým modelováním (viz bod 5.2). V pediatrických studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s užíváním posakonazolu u pediatrických pacientů (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost přípravku Noxafil u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena.

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů

Před zahájením a během podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi je přibližně 83 %. Podání posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi po konzumaci jídla s vysokým obsahem tuku u dospělých nemělo významný vliv na AUC a vedlo k mírnému (23% až 41%) snížení C_{max} . Na základě populačního farmakokinetického modelu nebyl u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let zjištěn žádný významný účinek jídla na biologickou dostupnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi. Proto lze enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi podávat bez ohledu na jídlo.

Na základě podobnosti s enterosolventními tabletami se neočekává, že by současné podávání posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi s léčivými přípravky ovlivňujícími pH žaludku nebo žaludeční motilitu vykazovalo významný vliv na farmakokinetickou expozici posakonazolu.

Byla provedena *in vitro* disoluční studie za účelem vyhodnocení vlivu alkoholu (5, 10, 20 a 40 %) na disoluci přípravku Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Bylo zjištěno, že se posakonazol z přípravku Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi uvolňuje rychleji v přítomnosti alkoholu *in vitro*, což může ovlivňovat jeho charakteristiku zpožděného uvolňování.

Distribuce

Posakonazol má centrální distribuční objem 112 litrů (5,2 % RSE) na základě farmakokinetického populačního modelování u pediatrických subjektů dostávajících IV nebo PFS formu. Posakonazol se ve velké míře váže na proteiny (> 98 %), zejména na sérový albumin.

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že by jeho koncentrace byla ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

Eliminace

Posakonazol se pomalu eliminuje se střední hodnotou clearance 4,7 l/hod (3,9 % RSE) a odpovídajícím poločasem ($t_{1/2}$) 24 hodin na základě populačního farmakokinetického modelování u pediatrických subjektů dostávajících IV nebo PFS formu. Po podání ^{14}C -posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně značené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně značené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou s 14 % radioaktivně značené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně značené dávky je mateřská látka). Po dávkování jednou denně (dvakrát denně 1. den) u pediatrických subjektů, které dostávají PFS, je ustálený stav plazmatických koncentrací dosažen do 7. dne.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Děti (< 18 let)

Na základě populačního farmakokinetického modelování hodnotícího farmakokinetiku posakonazolu a předpovídajícího expozici u pediatrických pacientů je dosaženo cílové hodnoty průměrné koncentrace expozice posakonazolem v ustáleném stavu (C_{av}) přibližně 1 200 ng/ml a $C_{av} \geq 500$ ng/ml u přibližně 90 % pacientů s doporučenou dávkou posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi. Simulace využívající populačního farmakokinetického modelu předpovídají $C_{av} \geq 500$ ng/ml u 90 % pediatrických pacientů vážících nejméně 40 kg po podání dávky posakonazolu pro dospělé ve formě enterosolventních tablet (300 mg dvakrát denně 1. den a 300 mg jednou denně od druhého dne).

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientů naznačuje, že věk, pohlaví, porucha funkce ledvin a etnická příslušnost nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

V případě poruchy funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejné nebo vyšší, než jsou terapeutické dávky dosahované u člověka.

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u člověka při podávání terapeutické dávky. Tento nálezn nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanáctiměsíčních studiích neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálního nebo periferního nervového systému při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u člověka.

V neklinické studii intravenózního podávání posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo intravenózního podávání posakonazolu mladým psům (10 týdnů až 23 týdnů věku) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním dávek u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximálních plazmatických koncentracích 8,5násobně vyšších, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u člověka. Echokardiografie neukázala žádné známky srdeční dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním dávek u potkanů při systémové expozici 2,1násobně vyšší než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mm Hg) při systémových expozicích 2,1násobně vyšších (potkani) a 8,5násobně vyšších (opice), než je expozice při terapeutických dávkách pro člověka.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u člověka, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystokii, prodloužené době gestace, snížené průměrné velikosti vrhu a změnám postnatální životaschopnosti. U králíků byl posakonazol embryotoxický při expozici vyšší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezi.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Acetát-sukcinát hypromelózy

Rozpouštědlo

Čištěná voda

Glycerol (E 422)

Methylparaben (E 218)

Propylparaben

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Kyselina citronová (E 330)

Xanthanová klovatina (E 415)

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)

Sodná sůl sacharinu (E 954)

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl karmelózy

Karagenan, síran vápenatý, fosforečnan sodný (E 407)

Tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420)

Kalium-sorbát (E 202)

Sladké bobulové a citrusové aroma (obsahující propylenglykol (E 1520), vodu, přírodní a umělé aroma)

Protipěňivá emulze Af (obsahující makrogol (E 1521), cyklometikon 4, cyklometikon 5 a makrogol-2000-monostearát)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci: 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je dodáván jako balení obsahující:

Balení 1: souprava obsahuje 8 dětských bezpečnostních sáčků na jednorázové použití (PET/aluminium/LLDPE), dvě 3ml (zelené) stříkačky se zářezem na hrotu, dvě 10ml (modré) stříkačky se zářezem na hrotu, 2 mísicí nádobky, jednu 473ml lahvičku s rozpouštědlem (HDPE) s polypropylenovým (PP) uzávěrem s fóliovou těsnicí vložkou a jedním adaptérem lahve pro lahev s rozpouštědlem.

Balení 2: krabička se šesti 3ml (zelené) a šesti 10ml (modré) injekčními stříkačkami se zářezem na hrotu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Úplné informace o přípravě a podání enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi najdete v příručce návodu k použití, která je součástí soupravy. Rodiče a/nebo ošetřující osoby mají být poučeni, aby si před přípravou a podáním přípravku Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi přečetli příručku návodu k použití.

Jeden sáček na jedno použití obsahuje 300 mg posakonazolu, který je suspendován v 9 ml rozpouštědla, k získání celkem 10 ml suspenze s konečnou koncentrací přibližně 30 mg/ml.

Poznámka: K přípravě Noxafilu má být použito POUZE rozpouštědlo ze soupravy.

Poznámka: Pro zajištění podání správné dávky mají být použité pro přípravu a podávání POUZE dodané injekční stříkačky se zářezem na hrotu. Konstrukce stříkačky se zářezem na hrotu zabraňuje agregaci suspenze během přípravy a podávání.

Stříkačka se zářezem na hrotu dodaná v soupravě má být použita pro podání přípravku Noxafil enterální sondou. Velikost enterální sondy má být zvolena na základě charakteristiky pacienta. Použijte vhodnou enterální sondu na základě materiálu sondy podle následující tabulky.

Typ	Materiál trubice	Velikost trubice
Žaludeční sonda	Polyuretan	16 CH nebo větší
	Silikon	14 CH nebo větší
Nasogastrická sonda	PVC*	12 CH nebo větší
	Polyuretan	12 CH nebo větší

*PVC – polyvinyl chlorid

Sonda má být propláchnuta nejméně 10 ml vody k zajištění podání přípravku Noxafil a k vyčištění sondy.

Po podání požadovaného objemu nelze zbývající suspenzi z mísicí nádobky použít znovu a musí být zlikvidována.

Dávka má být podána perorálně do 30 minut od smíchání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, rozpouštědlo nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/05/320/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005
 Datum posledního prodloužení: 25. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 40 mg/ml perorální suspenze
posakonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také tekutou glukózu, natrium-benzoát (E 211), benzylalkohol, propylenglykol (E 1520).
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedna lahev se 105 ml perorální suspenze.
Odměrná lžička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Noxafil perorální suspenze a tablety **NEJSOU** zaměnitelné.

8. POUŽITELNOST

EXP

Jakékoliv množství přípravku zbývající čtyři týdny po otevření lahve má být znehodnoceno. Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Noxafil perorální suspenze

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 40 mg/ml perorální suspenze
posakonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také tekutou glukózu, natrium-benzoát (E 211), benzylalkohol, propylenglykol (E 1520).
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

105 ml
perorální suspenze

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Znehodnoťte po 4 týdnech. Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 100 mg enterosolventní tablety
posakonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

24 enterosolventních tablet
96 enterosolventních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Noxafil perorální suspenze a tablety NEJSOU zaměnitelné.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

noxafil tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 100 mg enterosolventní tablety
posakonazol

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
posakonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg posakonazolu.
Jeden ml obsahuje 18 mg posakonazolu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD), dinatrium-edetát, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci.
Další podrobnosti jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Injekční lahvička k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/004 1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
posakonazol
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Viz příbalová informace.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (S BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi
posakonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonstituci má enterosolventní perorální suspenze koncentraci přibližně 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rekonstituovaný přípravek obsahuje methylparaben (E 218), propylparaben, propylenglykol (E 1520) a roztok sorbitolu (E 420). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

Tato krabička obsahuje balení (balení 1): 8 sáčků, dvě 3ml a dvě 10ml injekční stříkačky se zářezem na hrotu, dvě mísicí nádoby, jednu lahev s rozpouštědlem a jedním adaptérem lahve; a balení (balení 2): dalších šest 3ml a šest 10ml injekčních stříkaček se zářezem na hrotu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi **NENÍ** zaměnitelný s Noxafil perorální suspenze.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po rekonstituci: enterosolventní perorální suspenze musí být použita do 30 minut.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

noxafil 300 mg prášek pro perorální suspenzi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – BALENÍ 1 (ZE 2) (BEZ BLUE BOX)

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi
posakonazol

Balení 1 (ze 2)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 300 mg posakonazolu. Po rekonstituci má enterosolventní perorální suspenze koncentraci přibližně 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rekonstituovaný přípravek obsahuje methylparaben (E 218), propylparaben, propylenglykol (E 1520) a roztok sorbitolu (E 420). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

Toto balení obsahuje: 8 sáčků, dvě 3ml a dvě 10ml injekční stříkačky se zářezem na hrotu, dvě mísící nádoby, jednu lahvičku s rozpouštědlem a jedním adaptérem lahve.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a příručku.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi **NENÍ** zaměnitelný s Noxafil perorální suspenze.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po rekonstituci: enterosolventní perorální suspenze musí být použita do 30 minut.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

noxafil 300 mg prášek pro perorální suspenzi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTKÁCH MALÉHO VNITŘNÍHO OBALU

ŠTÍTEK SÁČKU pro přípravek Noxafil 300 mg enterosolventní prášek pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi
posakonazol

perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a příručku.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MSD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK na ROZPOUŠTĚDLO přípravku Noxafil 300 mg enterosolventní prášek pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozpouštědlo pro Noxafil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben (E 218), propylparaben, propylenglykol (E 1520) a roztok sorbitolu (E 420). Další podrobnosti naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

473 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a příručku.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUE BOX) – balení 2 (ze 2) – DALŠÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY pro použití s přípravkem Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pouze pro použití s **Noxafil 300 mg** enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi setem

Balení 2 (ze 2)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tato krabička obsahuje šest 3ml a šest 10ml injekčních stříkaček se zářezem na hrotu pro perorální podání balených jednotlivě

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/320/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Přečtěte si příručku s instrukcemi dodávanou s Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi setem.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neuplatňuje se

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Noxafil 40 mg/ml perorální suspenze posakonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil užívat
3. Jak se přípravek Noxafil užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Noxafil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá

Noxafil obsahuje léčivou látku nazývanou posakonazol. Patří do skupiny léků zvaných „antimykotika“. Používá se k prevenci a léčbě mnoha různých plísňových infekcí.

Tento lék účinkuje tak, že usmrcuje nebo zastavuje růst některých typů plísní, které mohou způsobovat infekce.

Přípravek Noxafil lze použít u dospělých k léčbě následujících typů plísňových infekcí, pokud jiná antimykotika nezabírala nebo pokud jste je musel(a) přestat užívat:

- infekce způsobené plísněmi rodu *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericin B nebo itraconazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;
- infekce způsobené plísněmi rodu *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B, nebo pokud musela být léčba amfotericinem B ukončena;
- infekce způsobené plísněmi, které způsobují nemoci známé jako chromoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itraconazolem, nebo pokud musela být léčba itraconazolem ukončena;
- infekce způsobené plísněmi zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itraconazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;
- infekce v oblasti úst nebo hrdla (známé také jako „moučnivka“) způsobené kvasinkami zvanými *Candida*, které doposud nebyly léčeny.

Tento lék je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dospělých pacientů, u nichž je vysoké riziko rozvoje plísňových infekcí, jako jsou:

- pacienti, kteří mají oslabený imunitní systém v důsledku chemoterapie akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS)
- pacienti, kteří užívají vysokodávkovou imunosupresivní léčbu po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil užívat

Neužívejte přípravek Noxafil

- jestliže jste alergický(á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, chinidin, jakékoli léky obsahující námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, nebo statiny, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin.
- jestliže jste právě začali užívat venetoklax nebo se vaše dávka venetoklaxu pomalu zvyšuje z důvodu léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Přečtete si níže kapitolu „Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil“, kde najdete informace o dalších lécích, které se mohou s přípravkem Noxafil vzájemně ovlivňovat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Noxafil se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol nebo vorikonazol.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby tímto léčivým přípravkem provádět krevní testy.
- se u Vás objeví těžký průjem nebo zvracení, neboť tyto stavy mohou omezit účinnost tohoto léčivého přípravku.
- máte abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval.
- máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- máte velmi pomalý tep.
- trpíte poruchami srdečního rytmu.
- máte jakékoliv potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- užíváte venetoklax (lék používaný k léčbě rakoviny).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Noxafil vyvine těžký průjem nebo zvracení, ihned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, protože to může zabránit správnému účinku léku. Více informací je uvedeno v bodě 4.

Děti

Přípravek Noxafil perorální suspenze se nemá používat u dětí a dospívajících (ve věku 17 let a mladších).

Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Noxafil neužívejte, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- terfenadin (používá se k léčbě alergií)
- astemizol (používá se k léčbě alergií)
- cisaprid (používá se k léčbě žaludečních problémů)
- pimoqid (používá se k léčbě příznaků Touretteova syndromu a duševních nemocí)
- halofantrin (používá se k léčbě malárie)
- chinidin (používá se k léčbě abnormálních srdečních rytmů).

Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velmi závažným změnám srdečního rytmu.

- všechny léky, které obsahují námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, které se používají k léčbě migrén. Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velkému zhoršení prokrvení prstů na ruku nebo nohu a vést k jejich poškození.
- statin, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, které se používají k léčbě vysokého cholesterolu.
- venetoklax, při použití na začátku léčby určitého typu rakoviny, chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete tento lék užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky

Pročtěte si výše uvedený seznam léčiv, která se nesmí užívat současně s přípravkem Noxafil. Vedle těchto výše uvedených léčiv existují další léčiva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Noxafil může zvýšit. Ujistěte se prosím, že jste svému lékaři řekl(a) o všech lécích, které užíváte (na lékařský předpis nebo dostupných bez lékařského předpisu).

Některé léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Noxafil tím, že zvýší množství přípravku Noxafil v krvi.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku Noxafil snížením jeho množství v krvi:

- rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud již užíváte rifabutin, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a výskyt některých z možných nežádoucích účinků rifabutinu.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo primidon (užívány k léčbě nebo prevenci záchvatů křečí).
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.
- léky užívané ke snížení kyselosti žaludku, jako jsou cimetidin a ranitidin nebo omeprazol a podobné léky ze skupiny takzvaných inhibitorů protonové pumpy.

Přípravek Noxafil může případně zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků zvýšením množství těchto léků v krvi. Tyto léky zahrnují:

- vinkristin, vinblastin a ostatní vinka alkaloidy (užívány k léčbě rakoviny)
- venetoklax (užívaný k léčbě rakoviny)
- cyklosporin (užívaný během transplantací nebo po nich)
- takrolimus a sirolimus (užívány během transplantací nebo po nich)
- rifabutin (užívaný k léčbě některých infekcí)
- léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteázy (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem)
- midazolam, triazolam, alprazolam nebo další benzodiazepiny (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin nebo další blokátory vápníkových kanálů (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- digoxin (užívaný k léčbě srdečního selhání)
- glipizid nebo další deriváty sulfonylmočoviny (užívány k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi)
- all-trans-retinová kyselina (ATRA), nazývaná také tretinoin (užívaná k léčbě některých typů rakoviny krve).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Přípravek Noxafil s jídlem a pitím

Kdykoli je to možné, posakonazol má být užíván během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo hned poté (viz bod 3 „Jak se přípravek Noxafil užívá“), aby se zlepšilo jeho vstřebávání. Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu alkoholu na posakonazol.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Noxafil užívat.

Neužívejte přípravek Noxafil během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař.

Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Noxafil účinnou antikoncepci.

Pokud během léčby přípravkem Noxafil otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Noxafil nekojte. To proto, že malé množství může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Noxafil můžete pociťovat závrať, ospalost nebo mít rozmazané vidění, což může mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Pokud k tomu dojde, neříďte ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Noxafil obsahuje glukózu

Přípravek Noxafil obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Noxafil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Noxafil obsahuje natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg natrium-benzoátu (E 211) v 5 ml suspenze.

Přípravek Noxafil obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,25 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenze. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Přípravek Noxafil obsahuje propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 24,75 mg propylenglykolu (E 1520) v 5 ml suspenze.

3. Jak se přípravek Noxafil užívá

Nezaměňujte užívání přípravku Noxafil perorální suspenze a Noxafil tablety nebo Noxafil enterosolventní perorální suspenze bez předchozí rady s lékařem nebo lékárníkem, protože to může mít za následek nedostatečnou účinnost nebo zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař bude sledovat Vaši odpověď a stav, aby stanovil, jak dlouho je třeba přípravek Noxafil užívat a zda je třeba upravit denní dávku.

Tabulka níže ukazuje doporučenou dávku a délku léčby, která závisí na typu infekce, kterou máte, a může být pro Vás individuálně upravena lékařem. Neupravujte si sami svoji dávku, ani neměňte léčebný režim, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Kdykoli je to možné, užívejte posakonazol během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo ihned poté.

Indikace	Doporučená dávka a délka léčby
Léčba refrakterních (vůči jiné léčbě rezistentních) plísňových infekcí (<i>invazivní aspergilóza, fusarióza, chromoblastomykóza/mycetom, kokcidioidomykóza</i>)	Doporučená dávka je 200 mg (jedna lžička po 5 ml) užívaná čtyřikrát denně. Nebo, jestliže Vám to lékař doporučí, můžete užívat 400 mg (dvě lžičky po 5 ml) dvakrát denně za předpokladu, že jste schopen/schopna obě dávky užívat během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo ihned poté.
První léčba moučnivky - tj. kvasinkové infekce dutiny ústní a hltanu	První den léčby užíjte jedenkrát 200 mg (jedna lžička po 5 ml). Po prvním dni užívejte 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denně.
Prevence závažných plísňových infekcí	Užívejte 200 mg (jedna lžička po 5 ml) třikrát denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Noxafil, než jste měl(a)

Pokud se obáváte, že jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo jiného zdravotnického odborníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Noxafil

Pokud jste vynechal(a) dávku, užíjte ji ihned poté, co si vzpomenete, a potom pokračujte jako předtím. Nicméně pokud je již téměř doba pro Vaši další dávku, užíte Vaši dávku až v tomto předepsaném čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- známky jaterních potíží – zahrnují zežloutnutí kůže nebo očního bělma, neobvykle tmavou moč nebo světlou stolicí, pocit na zvracení bez zjevné příčiny, žaludeční problémy, ztrátu chuti k jídlu nebo neobvyklou únavu nebo slabost, zvýšení jaterních enzymů prokázané krevními testy
- alergická reakce

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna hladin solí v krvi prokázaná v krevních testech – příznaky zahrnují pocit zmatenosti nebo slabosti
- abnormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, svědění, mravenčení, píchání nebo pálení
- bolest hlavy
- nízké hladiny draslíku – prokázané krevními testy
- nízké hladiny hořčíku – prokázané krevními testy
- vysoký krevní tlak
- ztráta chuti k jídlu, bolest břicha nebo podrážděný žaludek, nadýmání, sucho v ústech, poruchy vnímání chutí

- pálení žáhy (pálivý pocit na hrudi stoupající do krku)
- nízké počty „neutrofilů“, typ bílých krvinek (neutropenie) – což může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí a prokáže se krevními testy
- horečka
- pocit slabosti, závratí, únavy nebo ospalosti
- vyrážka
- svědění
- zácpa
- nepříjemný pocit v konečníku

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- anemie – příznaky zahrnují bolest hlavy, pocit únavy nebo závratě, dušnost nebo bledost a nízkou hladinu hemoglobinu prokázanou krevními testy
- nízké počty krevních destiček (trombocytopenie) prokázané krevními testy – což může vést ke krvácení
- nízké počty „leukocytů“, což je typ bílých krvinek (leukopenie), prokázané krevními testy – což může vést k větší náchylnosti k infekcím
- vysoké počty „eosinofilů“, což je typ bílých krvinek (eosinofilie) – k tomu může dojít, pokud máte záněť
- záněť krevních cév
- problémy se srdečním rytmem
- záchvaty (křeče)
- poškození nervů (neuropatie)
- abnormální srdeční rytmus – prokáže se na elektrokardiogramu (EKG), bušení srdce, pomalý nebo zrychlený tep, vysoký nebo nízký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- záněť slinivky břišní (pankreatitida) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- narušení přísunu kyslíku do sleziny (infarkt sleziny) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- závažné problémy s ledvinami – příznaky zahrnují větší nebo menší výdej moči, jinou barvu moči, než je obvyklé
- vysoké hladiny kreatininu v krvi – prokážou se krevními testy
- kašel, škytavka
- krvácení z nosu
- silná, ostrá bolest na hrudi při nádechu (pleuritická bolest)
- otok lymfatických uzlin (lymfadenopatie)
- snížený pocit citlivosti, zvláště na kůži
- třes
- vysoké nebo nízké hladiny cukru v krvi
- rozmazané vidění, citlivost na světlo
- vypadávání vlasů (alopecie)
- tvorba vředů v dutině ústní
- zimnice, celkový pocit nepohody
- bolest, bolest zad nebo šíje, bolest v horních nebo dolních končetinách
- zadržování vody (edém)
- menstruační problémy (abnormální poševní krvácení)
- nespavost (insomnie)
- úplná nebo částečná neschopnost řeči
- otok úst
- abnormální sny nebo potíže se spánkem
- problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- záněť sliznic
- pocit ucpaného nosu
- ztížené dýchání

- pocit nepohody na hrudi
- pocit nadýmání
- mírný až silný pocit na zvracení, zvracení, křeče a průjem, obvykle vyvolané virem, bolest břicha
- říhání
- pocit neklidu

Vzácné: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- zánět plic – příznaky zahrnují pocit dušnosti a tvorbu zabarveného hlenu
- vysoký krevní tlak v plicních cévách (plicní hypertenze), to může vyvolat závažné poškození plic a srdce
- krevní problémy, jako je neobvyklá srážlivost krve nebo prodloužené krvácení
- těžké alergické reakce, včetně rozsáhlé vyrážky s tvorbou puchýřů a olupování kůže
- duševní problémy, jako je slyšení hlasů nebo vidění věcí, které neexistují
- mdloba
- problémy s myšlením nebo mluvením, trhavé pohyby, zvláště rukou, které nemůžete ovládat
- cévní mozková příhoda (“mrtvice“) – příznaky zahrnují bolest, slabost, necitlivost nebo brnění v končetinách
- vznik slepé nebo tmavé skvrny v zorném poli
- srdeční selhání nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu), které mohou vést k zástavě srdce a úmrtí, problémy se srdečním rytmem s náhlým úmrtím
- krevní sraženiny v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) – příznaky zahrnují intenzivní bolest nebo otok dolních končetin
- krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) – příznaky zahrnují pocit dušnosti nebo bolest při dýchání
- krvácení do žaludku nebo střev – příznaky zahrnují zvracení krve nebo krev ve stolici
- blokáda střev (intestinální obstrukce), zvláště v „ileu“ (části tenkého střeva). Tato blokáda zabrání průchodu střevního obsahu do nižších částí střeva – příznaky zahrnují pocit nadýmání, zvracení, těžkou zácpu, ztrátu chuti k jídlu a křeče
- „hemolyticko-uremický syndrom“ při rozpadu červených krvinek (hemolýza), k čemuž může dojít spolu se selháním ledvin nebo bez něj
- „pancytopenie“, což je nízký počet všech krevních buněk (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojitě vidění
- bolest prsů
- nesprávná funkce nadledvin – což může vyvolat slabost, únavu, ztrátu chuti k jídlu, změny barvy kůže
- nesprávná funkce hypofýzy – což může vyvolat nízké krevní hladiny některých hormonů, které mají vliv na funkci mužských nebo ženských pohlavních orgánů
- potíže se sluchem
- pseudoaldosteronismus, který se projevuje vysokým krevním tlakem a nízkou hladinou draslíku (prokázáno krevním testem).

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- někteří pacienti po užití přípravku Noxafil rovněž hlásili pocit zmatenosti.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny

v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Noxafil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.

Pokud Vám více než čtyři týdny po prvním otevření zbývá v lahvi suspenze, dále ji již neužívejte. Prosím, vraťte lahev s veškerým zbývajícím množstvím suspenze svému lékárníkovi.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Noxafil obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Noxafil je posakonazol. Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje 40 miligramů posakonazolu.
- Pomocnými látkami v suspenzi jsou polysorbát 80, simetikon, natrium-benzoát (E 211), dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, glycerol, xanthanová klovatina, tekutá glukóza, oxid titaničitý (E 171), umělé třešňové aroma (obsahující benzylalkohol a propylenglykol (E 1520)) a čištěná voda.

Jak přípravek Noxafil vypadá a co obsahuje toto balení

Noxafil je bílá perorální suspenze s třešňovou příchutí, 105 ml, balená v lahvích z hnědého skla. Ke každé lahvičce je přiložena odměrná lžička pro odměření 2,5ml a 5ml dávek perorální suspenze.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v <{MM/RRRR}><{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Noxafil 100 mg enterosolventní tablety posakonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil užívat
3. Jak se přípravek Noxafil užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Noxafil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá

Přípravek Noxafil obsahuje léčivou látku nazývanou posakonazol. Patří do skupiny léků zvaných „antimykotika“. Používá se k prevenci a léčbě mnoha různých plísňových infekcí.

Tento lék účinkuje tak, že usmrcuje nebo zastavuje růst některých typů plísní, které mohou způsobovat infekce.

Přípravek Noxafil lze použít u dospělých k léčbě plísňových infekcí způsobených plísněmi z rodu *Aspergillus*.

Přípravek Noxafil lze použít u dospělých a dětí ve věku od 2 let, které váží více než 40 kg, k léčbě následujících plísňových infekcí:

- infekce způsobené plísněmi rodu *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericinem B nebo itraconazolem nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;
- infekce způsobené plísněmi rodu *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B, nebo pokud musela být léčba amfotericinem B ukončena;
- infekce způsobené plísněmi, které způsobují nemoci známé jako chromoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itraconazolem, nebo pokud musela být léčba itraconazolem ukončena;
- infekce způsobené plísněmi zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itraconazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena.

Tento lék je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dospělých a dětí ve věku od 2 let, které váží více než 40 kg, u nichž je vysoké riziko rozvoje plísňových infekcí, jako jsou:

- pacienti, kteří mají oslabený imunitní systém v důsledku chemoterapie akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS)
- pacienti, kteří užívají vysokodávkovou imunosupresivní léčbu po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil užívat

Neužívejte přípravek Noxafil

- jestliže jste alergický(á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, chinidin, jakékoli léky obsahující námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, nebo statiny, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin.
- jestliže jste právě začali užívat venetoklax nebo se vaše dávka venetoklaxu pomalu zvyšuje z důvodu léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Přečtěte si níže kapitolu „Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil“, kde najdete informace o dalších lécích, které se mohou s přípravkem Noxafil vzájemně ovlivňovat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Noxafil se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol nebo vorikonazol.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby tímto léčivým přípravkem provádět krevní testy.
- se u Vás objeví těžký průjem nebo zvracení, neboť tyto stavy mohou omezit účinnost tohoto léčivého přípravku.
- máte abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval.
- máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- máte velmi pomalý tep.
- trpíte poruchami srdečního rytmu.
- máte jakékoli potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- užíváte venetoklax (lék používaný k léčbě rakoviny).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Noxafil vyvine těžký průjem nebo zvracení, ihned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, protože to může zabránit správnému fungování léku. Více informací je uvedeno v bodě 4.

Děti

Přípravek Noxafil se nemá používat u dětí mladších 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Noxafil neužívejte, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- terfenadin (používá se k léčbě alergií)
- astemizol (používá se k léčbě alergií)
- cisaprid (používá se k léčbě žaludečních problémů)
- pimozid (používá se k léčbě příznaků Touretteova syndromu a duševních nemocí)

- halofantrin (používá se k léčbě malárie)
- chinidin (používá se k léčbě abnormálních srdečních rytmů).

Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velmi závažným změnám srdečního rytmu.

- všechny léky, které obsahují námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, které se používají k léčbě migrén. Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velkému zhoršení prokrvení prstů na rukou nebo nohou a vést k jejich poškození.
- statin, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, které se používají k léčbě vysokého cholesterolu.
- venetoklax, při použití na začátku léčby určitého typu rakoviny, chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete tento lék užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky

Pročtete si výše uvedený seznam léčiv, která se během doby, kdy užíváte přípravek Noxafil, nesmí užívat. Vedle těchto výše uvedených léčiv existují další léčiva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Noxafil může zvýšit. Ujistěte se prosím, že jste svému lékaři řekl(a) o všech lécích, které užíváte (na lékařský předpis nebo dostupných bez lékařského předpisu).

Některé léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Noxafil tím, že zvýší množství přípravku Noxafil v krvi.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku Noxafil snížením jeho množství v krvi:

- rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud již užíváte rifabutin, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a výskyt některých z možných nežádoucích účinků rifabutinu.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo primidon (užívány k léčbě a prevenci záchvatů křečí).
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.

Přípravek Noxafil může případně zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků zvýšením množství těchto léků v krvi. Tyto léky zahrnují:

- vinkristin, vinblastin a ostatní vinka alkaloidy (užívány k léčbě rakoviny)
- venetoklax (užívaný k léčbě rakoviny)
- cyklosporin (užívaný během transplantací nebo po nich)
- takrolimus a sirolimus (užívány během transplantací nebo po nich)
- rifabutin (užívaný k léčbě některých infekcí)
- léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteázy (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem)
- midazolam, triazolam, alprazolam nebo další benzodiazepiny (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin nebo další blokátory vápníkových kanálů (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- digoxin (užívaný k léčbě srdečního selhání)
- glipizid nebo další deriváty sulfonylmočoviny (užívány k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi)
- all-trans-retinová kyselina (ATRA), nazývaná také tretinoin (užívaná k léčbě některých typů rakoviny krve).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Noxafil užívat.

Neužívejte přípravek Noxafil během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař.

Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Noxafil účinnou antikoncepci.

Pokud během léčby přípravkem Noxafil otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Noxafil nekojte. To proto, že malé množství může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Noxafil můžete pociťovat závrať, ospalost nebo mít rozmazané vidění, což může mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Pokud k tomu dojde, neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Noxafil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Noxafil užívá

Nezaměňujte přípravky Noxafil tablety a Noxafil perorální suspenze bez předchozí rady s lékařem nebo lékárníkem, protože to může mít za následek nedostatečnou účinnost nebo zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

Obvyklá dávka je 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně.

Trvání léčby může záviset na typu infekce, kterou máte, a Váš lékař jej může individuálně upravit. Dávku ani léčebný režim si bez rady s lékařem sám/sama neupravujte.

Jak se přípravek užívá

- Tabletu polkněte celou a zapijte ji douškem vody.
- Tabletu nedrťte, nežvýkejte, nelámejte ani nerozpouštějte.
- Tablety lze užívat bez ohledu na jídlo.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Noxafil, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo jděte do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Noxafil

- Pokud jste vynechal(a) dávku, užijte ji ihned poté, co si vzpomenete.
- Pokud však již téměř nastala doba pro další dávku, vynechte zapomenutou dávku a vraťte se k obvyklému schématu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- známky jaterních potíží – zahrnují zežloutnutí kůže nebo bělma očí, neobvykle tmavou moč nebo světlou stolicí, pocit na zvracení bez zjevné příčiny, žaludeční problémy, ztrátu chuti k jídlu nebo neobvyklou únavu nebo slabost, zvýšení jaterních enzymů prokázané krevními testy
- alergická reakce

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna hladin solí v krvi, prokázaná v krevních testech – příznaky zahrnují pocit zmatenosti nebo slabosti
- abnormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, svědění, mravenčení, píchání nebo pálení
- bolest hlavy
- nízké hladiny draslíku – prokázané krevními testy
- nízké hladiny hořčíku – prokázané krevními testy
- vysoký krevní tlak
- ztráta chuti k jídlu, bolest břicha nebo podrážděný žaludek, plynatost, sucho v ústech, poruchy vnímání chutí
- pálení žáhy (pálivý pocit v hrudníku stoupající do hrdla)
- nízké počty „neutrofilů“, typ bílých krvinek (neutropenie) – to může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí a prokáže se krevními testy
- horečka
- pocit slabosti, závratí, únavy nebo ospalosti
- vyrážka
- svědění
- zácpa
- nepříjemný pocit v konečniku

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- anemie – příznaky zahrnují bolest hlavy, pocit únavy nebo závrať, dušnost nebo bledost a nízkou hladinu hemoglobinu prokázanou krevními testy
- nízké počty krevních destiček (trombocytopenie) prokázané krevními testy – což může vést ke krvácení
- nízké počty „leukocytů“, což je typ bílých krvinek (leukopenie), prokázané krevními testy – což může vést k větší náchylnosti k infekcím
- vysoké počty „eosinofilů“, což je typ bílých krvinek (eosinofilie) – k tomu může dojít, pokud máte zánět
- zánět krevních cév
- problémy se srdečním rytmem
- záchvaty (křeče)
- poškození nervů (neuropatie)

- abnormální srdeční rytmus – prokáže se na elektrokardiogramu (EKG), bušení srdce, pomalý nebo zrychlený tep, vysoký nebo nízký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- narušení přísunu kyslíku do sleziny (infarkt sleziny) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- závažné problémy s ledvinami – příznaky zahrnují větší nebo menší výdej moči, jinou barvu moči, než je obvyklé
- vysoké hladiny kreatininu v krvi – prokážou se krevními testy
- kašel, škytavka
- krvácení z nosu
- silná, ostrá bolest na hrudi při nádechu (pleuritická bolest)
- otok lymfatických uzlin (lymfadenopatie)
- snížený pocit citlivosti, zvláště na kůži
- třes
- vysoké nebo nízké hladiny cukru v krvi
- rozmazané vidění, citlivost na světlo
- vypadávání vlasů (alopecie)
- tvorba vředů v dutině ústní
- zimnice, celkový pocit nepohody
- bolest, bolest zad nebo šíje, bolest v horních nebo dolních končetinách
- zadržování vody (edém)
- menstruační problémy (abnormální poševní krvácení)
- nespavost (insomnie)
- úplná nebo částečná neschopnost řeči
- otok úst
- abnormální sny nebo potíže se spánkem
- problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- zánět sliznic
- pocit ucpaného nosu
- ztížené dýchání
- pocit nepohody na hrudi
- pocit nadýmání
- mírný až silný pocit na zvracení, zvracení, křeče a průjem, obvykle vyvolané virem, bolest břicha
- říhání
- pocit neklidu

Vzácné: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- zánět plic – příznaky zahrnují pocit dušnosti a tvorbu zabarveného hlenu
- vysoký krevní tlak v plicních cévách (plicní hypertenze), to může vyvolat závažné poškození plic a srdce
- krevní problémy, jako je neobvyklá srážlivost krve nebo prodloužené krvácení
- těžké alergické reakce, včetně rozsáhlé puchýřovité vyrážky a olupování kůže
- duševní problémy, jako je slyšení hlasů nebo vidění věcí, které neexistují
- mdloba
- problémy s myšlením nebo mluvením, trhavé pohyby, zvláště rukou, které nemůžete ovládat
- cévní mozková příhoda (“mrtvice”) – příznaky zahrnují bolest, slabost, necitlivost nebo brnění v končetinách
- vznik slepé nebo tmavé skvrny v zorném poli
- srdeční selhání nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu), které mohou vést k zástavě srdce a úmrtí, problémy se srdečním rytmem s náhlým úmrtím
- krevní sraženiny v nohou (hluboká žilní trombóza) – příznaky zahrnují intenzivní bolest nebo otok nohou

- krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) – příznaky zahrnují pocit dušnosti nebo bolesti při dýchání
- krvácení do žaludku nebo střev – příznaky zahrnují zvracení krve nebo krev ve stolici
- blokáda střev (intestinální obstrukce), zvláště v „ileu“ (části tenkého střeva). Tato blokáda zabrání průchodu střevního obsahu do nižších částí střeva – příznaky zahrnují pocit nadmutosti, zvracení, těžkou zácpu, ztrátu chuti k jídlu a křeče
- „hemolyticko-uremický syndrom“ při rozpadu červených krvinek (hemolýza), k čemuž může dojít spolu se selháním ledvin nebo bez něj
- „pancytopenie“, což je nízký počet všech krvinek (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojité vidění
- bolest prsů
- nesprávná funkce nadledvin – to může vyvolat slabost, únavu, ztrátu chuti k jídlu, změny barvy kůže
- nesprávná funkce hypofýzy – to může vyvolat nízké krevní hladiny některých hormonů, které mají vliv na funkci mužských nebo ženských pohlavních orgánů
- potíže se sluchem
- pseudoaldosteronismus, který se projevuje vysokým krevním tlakem a nízkou hladinou draslíku (prokázáno krevním testem).

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- někteří pacienti po užití přípravku Noxafil rovněž hlásili pocit zmatenosti.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Noxafil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Noxafil obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Noxafil je posakonazol. Jedna tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

- Pomocnými látkami jsou: acetát-sukcinát hypromelózy; mikrokrystalická celulóza; hyprolóza (E 463); oxid křemičitý pro dentální použití; sodná sůl kroskarmelózy; magnesium-stearát; polyvinylalkohol; makrogol 3350; oxid titaničitý (E 171); mastek; žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Noxafil vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Noxafil enterosolventní tablety jsou žluté potahované tablety tvaru tobolky na jedné straně s vyraženým „100“, balené v blistrech v krabičkách po 24 (2 x 12) nebo 96 (8 x 12) tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok posakonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil používat
3. Jak se přípravek Noxafil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Noxafil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá

Přípravek Noxafil obsahuje léčivou látku nazývanou posakonazol. Patří do skupiny léků zvaných „antimykotika“. Přípravek Noxafil se používá k prevenci a léčbě mnoha různých plísňových infekcí.

Přípravek Noxafil účinkuje tak, že usmrcuje nebo zastavuje růst některých typů plísní, které mohou způsobovat infekce.

Přípravek Noxafil lze použít u dospělých k léčbě plísňových infekcí způsobených plísněmi z rodu *Aspergillus*.

Přípravek Noxafil lze použít u dospělých a dětí ve věku od 2 let k léčbě následujících typů plísňových infekcí:

- infekce způsobené plísněmi rodu *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericinem B nebo itraconazolem, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;
- infekce způsobené plísněmi rodu *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B, nebo pokud musela být léčba amfotericinem B ukončena;
- infekce způsobené plísněmi, které způsobují nemoci známé jako chromoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itraconazolem, nebo pokud musela být léčba itraconazolem ukončena;
- infekce způsobené plísněmi zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itraconazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;

Přípravek Noxafil je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dospělých a dětí ve věku od 2 let, u nichž je vysoké riziko rozvoje plísňových infekcí, jako jsou:

- pacienti, kteří mají oslabený imunitní systém v důsledku chemoterapie akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS)
- pacienti, kteří užívají vysokodávkovou imunosupresivní léčbu po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Noxafil používat

Neužívejte přípravek Noxafil

- jestliže jste alergický(á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, chinidin, jakékoli léky obsahující námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, nebo statiny, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin.
- jestliže jste právě začali užívat venetoklax nebo se vaše dávka venetoklaxu pomalu zvyšuje z důvodu léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přečtěte si níže kapitolu „Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil“, kde najdete informace o dalších lécích, které se mohou s přípravkem Noxafil vzájemně ovlivňovat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Noxafil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol nebo vorikonazol.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby přípravkem Noxafil provádět krevní testy.
- máte abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval.
- máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- máte velmi pomalý tep.
- trpíte poruchami srdečního rytmu.
- máte jakékoliv potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- užíváte venetoklax (lék používaný k léčbě rakoviny).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Děti

Přípravek Noxafil nemá být podán dětem mladším 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Noxafil neužívejte, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- terfenadin (používá se k léčbě alergií)
- astemizol (používá se k léčbě alergií)
- cisaprid (používá se k léčbě žaludečních problémů)
- pimoqid (používá se k léčbě příznaků Touretteova syndromu a duševních poruch)
- halofantrin (používá se k léčbě malárie)
- chinidin (používá se k léčbě abnormálních srdečních rytmů).

Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velmi závažným změnám srdečního rytmu.

- všechny léky, které obsahují námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, které se používají k léčbě migrén. Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi,

což může vést k velkému zhoršení prokrvení prstů na rukou nebo nohou a vést k jejich poškození.

- statin, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, které se používají k léčbě vysokého cholesterolu.
- venetoklax, při použití na začátku léčby určitého typu rakoviny, chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky

Pročtete si výše uvedený seznam léčiv, která se nesmí užívat současně s přípravkem Noxafil. Vedle těchto výše uvedených léčiv existují další léčiva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Noxafil může zvýšit. Ujistěte se prosím, že jste svému lékaři řekl(a) o všech lécích, které užíváte (na lékařský předpis nebo dostupných bez lékařského předpisu).

Některé léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Noxafil tím, že zvýší množství přípravku Noxafil v krvi.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku Noxafil snížením jeho množství v krvi:

- rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud již užíváte rifabutin, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a výskyt některých z možných nežádoucích účinků rifabutinu.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo primidon (užívány k léčbě nebo prevenci záchvatů křečí).
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.

Přípravek Noxafil může případně zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků zvýšením množství těchto léků v krvi. Tyto léky zahrnují:

- vinkristin, vinblastin a ostatní „vinka alkaloidy“ (užívány k léčbě rakoviny)
- venetoklax (užívány k léčbě rakoviny)
- cyklosporin (užívány během transplantace nebo po ní)
- takrolimus a sirolimus (užívány během transplantace nebo po ní)
- rifabutin (užívány k léčbě některých infekcí)
- léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteázy (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem)
- midazolam, triazolam, alprazolam nebo další „benzodiazepiny“ (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin nebo další „blokátory vápníkových kanálů“ (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- digoxin (užívány k léčbě srdečního selhání)
- glipizid nebo další „deriváty sulfonylmočoviny“ (užívány k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi)
- all-trans-retinová kyselina (ATRA), nazývaná také tretinoin (užívaná k léčbě některých typů rakoviny krve).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Noxafil užívat. Neužívejte přípravek Noxafil během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař.

Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Noxafil účinnou antikoncepci. Pokud během léčby přípravkem Noxafil otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Noxafil nekojte. To proto, že malé množství může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Noxafil můžete pociťovat závrať, ospalost nebo trpět rozmazaným viděním, což může mít vliv na schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Pokud k tomu dojde, neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Noxafil obsahuje sodík

Maximální doporučená denní dávka tohoto léčivého přípravku obsahuje 924 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud budete potřebovat přípravek Noxafil 300 mg koncentrát pro infuzní roztok nebo více denně po delší dobu, zejména pokud jste byl(a) upozorněn(a), abyste dodržel(a) dietu s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Noxafil obsahuje cyklodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 6 680 mg cyklodextrinu v jedné injekční lahvičce.

3. Jak se přípravek Noxafil používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg dvakrát denně první den a poté 300 mg jednou denně.

Doporučená dávka pro děti ve věku od 2 let do méně než 18 let je 6 mg/kg až do maxima 300 mg dvakrát denně první den, následované dávkováním 6 mg/kg až do maxima 300 mg jednou denně.

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok lékárník nebo zdravotní sestra naředí na správnou koncentraci.

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok vždy připraví a podá zdravotnický pracovník.

Přípravek Noxafil Vám bude podán:

- plastovou hadičkou zavedenou do žíly (intravenózní infuze)
- obvykle více než 90 minut

Trvání léčby může záviset na typu infekce, kterou máte, nebo na době, po kterou Váš imunitní systém nebude řádně fungovat, přičemž Vám jej Váš lékař může individuálně upravit. Svou dávku neupravujte ani neměňte léčebný režim bez předchozí rady s lékařem.

Jestliže byla vynechána dávka přípravku Noxafil

Jelikož Vám tento léčivý přípravek bude podáván pod pečlivým lékařským dohledem, není pravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud nicméně máte za to, že se na dávku zapomnělo, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Pokud Vám léčbu přípravkem Noxafil vysadí lékař, neměl(a) byste zaznamenat žádné účinky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- známky jaterních potíží, které zahrnují zežloutnutí kůže nebo očního bělma, neobvykle tmavou moč nebo světlou stolicí, pocit na zvracení bez zjevné příčiny, žaludeční problémy, ztrátu chuti k jídlu nebo neobvyklou únavu nebo slabost, zvýšení jaterních enzymů prokázané krevními testy
- alergická reakce

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna hladin solí v krvi prokázaná v krevních testech – příznaky zahrnují pocit zmatenosti nebo slabosti
- abnormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, svědění, mravenčení, píchání nebo pálení
- otok, zarudnutí a citlivost podél žíly, do které se přípravek Noxafil podával
- bolest hlavy
- nízké hladiny draslíku – prokázané krevními testy
- nízké hladiny hořčíku – prokázané krevními testy
- vysoký krevní tlak
- ztráta chuti k jídlu, bolest břicha nebo podrážděný žaludek, plynatost, sucho v ústech, poruchy vnímání chutí
- pálení žáhy (pálivý pocit na hrudi, který stoupá až do krku)
- nízké počty „neutrofilů“, typ bílých krvinek (neutropenie) – což může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí a prokáže se krevními testy
- horečka
- pocit slabosti, závratí, únavy nebo ospalosti
- vyrážka
- svědění
- zácpa
- nepříjemný pocit v konečníku

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- anemie – příznaky zahrnují bolest hlavy, pocit únavy nebo závrať, dušnost nebo bledost a nízkou hladinu hemoglobinu prokázanou krevními testy
- nízké počty krevních destiček (trombocytopenie) prokázané krevními testy – což může vést ke krvácení
- nízké počty „leukocytů“, což je typ bílých krvinek (leukopenie), prokázané krevními testy – což může vést k větší náchylnosti k infekcím
- vysoké počty „eosinofilů“, což je typ bílých krvinek (eosinofilie) – k tomu může dojít, pokud máte zánět
- zánět krevních cév
- problémy se srdečním rytmem
- záchvaty (křeče)
- poškození nervů (neuropatie)
- abnormální srdeční rytmus – prokáže se na elektrokardiogramu (EKG), bušení srdce, pomalý nebo zrychlený tep, vysoký nebo nízký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- narušení přísunu kyslíku do sleziny (infarkt sleziny) – což může vyvolat silnou bolest břicha

- závažné problémy s ledvinami – příznaky zahrnují větší nebo menší výdej moči, která má jinou barvu, než je obvyklé
- vysoké hladiny kreatininu v krvi – prokážou se krevními testy
- kašel, škytavka
- krvácení z nosu
- silná, ostrá bolest na hrudi při nádechu (pleuritická bolest)
- otok lymfatických uzlin (lymfadenopatie)
- snížený pocit citlivosti, zvláště na kůži
- třes
- vysoké nebo nízké hladiny cukru v krvi
- rozmazané vidění, citlivost na světlo
- vypadávání vlasů (alopecie)
- tvorba vředů v dutině ústní
- zimnice, celkový pocit nepohody
- bolest, bolest zad nebo šíje, bolest v horních nebo dolních končetinách
- zadržování vody (edém)
- menstruační problémy (abnormální poševní krvácení)
- nespavost (insomnie)
- částečná nebo úplná neschopnost mluvit
- otok úst
- abnormální sny nebo potíže se spánkem
- problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- zánět sliznic
- pocit ucpaného nosu
- ztížené dýchání
- pocit nepohody na hrudi
- pocit nadýmání
- mírný až silný pocit na zvracení, zvracení, křeče a průjem, obvykle vyvolané virem, bolest břicha
- říhání
- pocit neklidu
- zánět nebo bolest v místě injekce

Vzácné: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- zánět plic – příznaky zahrnují pocit dušnosti a tvorbu zabarveného hlenu
- vysoký krevní tlak v plicních cévách (plicní hypertenze), to může vyvolat závažné poškození plic a srdce
- krevní problémy, jako je neobvyklá srážlivost krve nebo prodloužené krvácení
- těžké alergické reakce, včetně rozsáhlé vyrážky s tvorbou puchýřů a olupování kůže
- duševní problémy, jako je slyšení hlasů nebo vidění věcí, které neexistují
- mdloba
- problémy s myšlením nebo mluvením, trhavé pohyby, zvláště rukou, které nemůžete ovládat
- cévní mozková příhoda (“mrtvice“) – příznaky zahrnují bolest, slabost, necitlivost nebo brnění v končetinách
- vznik slepé nebo tmavé skvrny v zorném poli
- srdeční selhání nebo srdeční záchvat (“infarkt myokardu“), které mohou vést k zástavě srdce a úmrtí, problémy se srdečním rytmem s náhlým úmrtím
- krevní sraženiny v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) – příznaky zahrnují intenzivní bolest nebo otok dolních končetin
- krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) – příznaky zahrnují pocit dušnosti nebo bolest při dýchání
- krvácení do žaludku nebo střev – příznaky zahrnují zvracení krve nebo krev ve stolici

- blokáda střev (intestinální obstrukce), zvláště v „ileu“ (části tenkého střeva). Tato blokáda zabrání průchodu střevního obsahu do nižších částí střeva – příznaky zahrnují pocit nadýmání, zvracení, těžkou zácpu, ztrátu chuti k jídlu a křeče
- „hemolyticko-uremický syndrom“ při rozpadu červených krvinek (hemolýza), k čemuž může dojít spolu se selháním ledvin nebo bez něj
- „pancytopenie“, což je nízký počet všech krevních buněk (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojitě vidění
- bolest prsů
- nesprávná funkce nadledvin – což může vyvolat slabost, únavu, ztrátu chuti k jídlu, změny barvy kůže
- nesprávná funkce hypofýzy – což může vyvolat nízké krevní hladiny některých hormonů, které mají vliv na funkci mužských nebo ženských pohlavních orgánů
- potíže se sluchem
- pseudoaldosteronismus, který se projevuje vysokým krevním tlakem a nízkou hladinou draslíku (prokázáno krevním testem)

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- někteří pacienti po užití přípravku Noxafil rovněž hlásili pocit zmatenosti.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Noxafil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Jakmile se připraví, je nutno přípravek použít okamžitě. Pokud se nepoužije ihned, lze roztok uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce). Tento léčivý přípravek je určen k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý roztok se musí zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Noxafil obsahuje

- Léčivou látkou je posakonazol. Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg posakonazolu.

- Pomocnými látkami jsou: sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD), dinatrium-edetát, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná), hydroxid sodný, voda pro injekci.

Jak přípravek Noxafil vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až žlutý roztok. Změny barvy v rámci tohoto rozpětí nemají na kvalitu přípravku vliv.

Tento léčivý přípravek je k dispozici v jednorázové injekční lahvičce uzavřené bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Organon Heist by
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v <{MM/RRRR}><{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k podávání přípravku Noxafil koncentrát pro infuzní roztok

- Vychlazenou injekční lahvičku přípravku Noxafil nechte ohřát na pokojovou teplotu.
- Asepticky přeneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózního vaku (nebo lahve) obsahujícího kompatibilní rozpouštědlo (viz níže seznam rozpouštědel) o objemu v rozmezí 150 ml až 283 ml v závislosti na konečné koncentraci, které má být dosaženo (ne nižší než 1 mg/ml a ne vyšší než 2 mg/ml).
- Podejte centrální žilní kanylou, včetně centrálního žilního katetru nebo periferně zavedeného centrálního žilního katetru (PICC) pomalou intravenózní infuzí trvající přibližně 90 minut. Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus.
- Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze podat periferním žilním katetrem jednorázovou infuzi o takovém objemu, aby se dosáhlo naředění na přibližně 2 mg/ml. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut.
Poznámka: v klinických studiích vedly opakované periferní infuze podávané do stejné žíly k reakcím v místě infuze (viz bod 4.8).
- Přípravek Noxafil je určen k jednorázovému použití.

Následující léčivé přípravky lze infundovat současně stejnou infuzní linkou (neboli kanylou) jako přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok:

Amikacin sulfát
Kaspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutamin hydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicin sulfát
Hydromorfon hydrochlorid
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfin sulfát
Norepinefrin-tartarát
Chlorid draselný
Vankomycin hydrochlorid

Další přípravky, které nejsou uvedené v tabulce výše, se nesmí podávat souběžně s přípravkem Noxafil stejnou intravenózní hadičkou (neboli kanylou).

Přípravek Noxafil koncentrát pro infuzní roztok se před podáním musí vizuálně zkontrolovat na výskyt částic. Barva roztoku přípravku Noxafil se pohybuje od bezbarvé do světle žluté. Změny barvy v tomto rozmezí nemají na kvalitu přípravku vliv.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek Noxafil se nesmí ředit:

Ringerovým roztokem s laktátem
5% glukózou s Ringerovým roztokem s laktátem
4,2% roztokem hydrogenuhličitanu sodného

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených dále:

5% glukóza ve vodě

0,9% chlorid sodný

0,45% chlorid sodný

5% glukóza a 0,45% chlorid sodný

5% glukóza a 0,9% chlorid sodný

5% glukóza a 20 mekv KCl

Příbalová informace: informace pro uživatele

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi posakonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat nebo podávat Vašemu dítěti, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Noxafil užívat
3. Jak se přípravek Noxafil užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Noxafil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Noxafil a k čemu se používá

Přípravek Noxafil obsahuje léčivou látku nazývanou posakonazol. Patří do skupiny léků zvaných „antimykotika“. Používá se k prevenci a léčbě mnoha různých plísňových infekcí.

Tento lék účinkuje tak, že usmrcuje nebo zastavuje růst některých typů plísní, které mohou způsobovat infekce.

Přípravek Noxafil lze použít u dětí ve věku od 2 let k léčbě následujících typů plísňových infekcí, pokud jiná antimykotika nezabírala nebo pokud jste je musel(a) přestat užívat:

- infekce způsobené plísněmi rodu *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericin B nebo itraconazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena;
- infekce způsobené plísněmi rodu *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B, nebo pokud musela být léčba amfotericinem B ukončena;
- infekce způsobené plísněmi, které způsobují nemoci známé jako chromoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itraconazolem, nebo pokud musela být léčba itraconazolem ukončena;
- infekce způsobené plísněmi zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itraconazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky ukončena.

Tento lék je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dětí ve věku od 2 let, u nichž je vysoké riziko rozvoje plísňových infekcí, jako jsou:

- pacienti, kteří mají oslabený imunitní systém v důsledku chemoterapie akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS)
- pacienti, kteří užívají vysokodávkovou imunosupresivní léčbu po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Noxafil užívat

Neužívejte přípravek Noxafil

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á)(é) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže Vy nebo Vaše dítě užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin, chinidin, jakékoli léky obsahující námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, nebo statiny, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin.
- jestliže jste právě začali užívat venetoklax nebo se vaše dávka venetoklaxu pomalu zvyšuje z důvodu léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Přečtěte si níže kapitolu „Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil“, kde najdete informace o dalších léčích, které se mohou s přípravkem Noxafil vzájemně ovlivňovat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Noxafil se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vy nebo Vaše dítě:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol nebo vorikonazol.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby tímto léčivým přípravkem provádět krevní testy.
- se u Vás objeví těžký průjem nebo zvracení, neboť tyto stavy mohou omezit účinnost tohoto léčivého přípravku.
- máte abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval.
- máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- máte velmi pomalý tep.
- trpíte poruchami srdečního rytmu.
- máte jakékoliv potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- užíváte venetoklax (lék používaný k léčbě rakoviny).

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Noxafil vyvine těžký průjem nebo zvracení, ihned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, protože to může zabránit správnému fungování léku. Více informací je uvedeno v bodě 4.

Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi s jídlem a pitím

Tento léčivý přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Alkohol může ovlivnit vstřebávání tohoto léku.

Děti

Přípravek Noxafil se nemá používat u dětí mladších 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Noxafil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech léčích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Noxafil, pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte kterýkoli z následujících léků:

- terfenadin (používá se k léčbě alergií)

- astemizol (používá se k léčbě alergií)
- cisaprid (používá se k léčbě žaludečních problémů)
- pimozid (používá se k léčbě příznaků Touretteova syndromu a duševních nemocí)
- halofantrin (používá se k léčbě malárie)
- chinidin (používá se k léčbě abnormálních srdečních rytmů).

Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velmi závažným změnám srdečního rytmu.

- všechny léky, které obsahují námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, které se používají k léčbě migrén. Přípravek Noxafil může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velkému zhoršení prokrvení prstů na ruku nebo nohu a vést k jejich poškození.
- statin, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, které se používají k léčbě vysokého cholesterolu.
- venetoklax, při použití na začátku léčby určitého typu rakoviny, chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Noxafil neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete tento lék užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky

Pročtěte si výše uvedený seznam léčiv, která se během doby, kdy užíváte Vy nebo Vaše dítě přípravek Noxafil, nesmí užívat. Vedle těchto výše uvedených léčiv existují další léčiva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Noxafil může zvýšit. Ujistěte se prosím, že jste svému lékaři řekl(a) o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte (na lékařský předpis nebo dostupných bez lékařského předpisu).

Některé léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Noxafil tím, že zvýší množství přípravku Noxafil v krvi.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku Noxafil snížením jeho množství v krvi:

- rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud již užíváte rifabutin, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a výskyt některých z možných nežádoucích účinků rifabutinu.
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo primidon (používané k léčbě a prevenci záchvatů křečí).
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.

Přípravek Noxafil může případně zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků zvýšením množství těchto léků v krvi. Tyto léky zahrnují:

- vinkristin, vinblastin a ostatní vinka alkaloidy (užívány k léčbě rakoviny)
- venetoklax (užívaný k léčbě rakoviny)
- cyklosporin (užívaný během transplantací nebo po nich)
- takrolimus a sirolimus (užívány během transplantací nebo po nich)
- rifabutin (užívaný k léčbě některých infekcí)
- léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteázy (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem)
- midazolam, triazolam, alprazolam nebo další benzodiazepiny (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin nebo další blokátory vápníkových kanálů (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- digoxin (užívaný k léčbě srdečního selhání)
- glipizid nebo další deriváty sulfonylmočoviny (užívány k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi)
- all-trans-retinová kyselina (ATRA), nazývaná také tretinoin (užívaná k léčbě některých typů rakoviny krve).

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Noxafil užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Noxafil užívat.

Neužívejte přípravek Noxafil během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař.

Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Noxafil účinnou antikoncepci.

Pokud během léčby přípravkem Noxafil otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Noxafil nekojte. To proto, že malé množství může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Noxafil můžete pociťovat závrať, ospalost nebo mít rozmazané vidění, což může mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Pokud k tomu dojde, neříd'te ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Noxafil obsahuje methylparaben a propylparaben

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218) a propylparaben. Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek Noxafil obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu (E 420) v jednom mililitru.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Přípravek Noxafil obsahuje propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom mililitru.

Přípravek Noxafil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Noxafil užívá

Nezaměňujte užívání přípravku Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi a přípravku Noxafil perorální suspenze.

Vždy podávejte tento přípravek Vašemu dítěti přesně podle pokynů jeho lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se s lékařem nebo lékárníkem Vašeho dítěte.

- Informace o přípravě a podávání dávky přípravku Noxafil naleznete v příručce. Příručku si uschovejte a při každé přípravě přípravku dodržujte v ní uvedené instrukce. Příručku noste s sebou na kontroly dítěte u lékaře.
- Ujistěte se, že Vám lékař nebo lékárník vysvětlil, jak dítěti připravit a podat správnou dávku.
- Prášek pro perorální suspenzi musí být před použitím smíchán s dodaným rozpouštědlem. Dítěti musíte podat do 30 minut od smíchání.
- K přípravě Noxafilu musí být použito POUZE rozpouštědlo ze soupravy.
- Pro zajištění podání správné dávky musí být k přípravě a podání použity POUZE dodané injekční stříkačky se zářezem na hrotu.
- Ujistěte se, že dodržujete pokyny lékaře. Lékař Vám řekne, zda a kdy máte ukončit podávání přípravku Noxafil dítěti.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená dávka pro děti ve věku od 2 do méně než 18 let, vážící 10-40 kg, je uvedena v tabulce níže.

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (objem)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

1. den je doporučená dávka podána dvakrát.

Po 1. dni je doporučená dávka podávána jednou denně.

U dětí vážících > 40 kg, které mohou spolknout celou tabletu, se doporučuje použít Noxafil tablety.

Doba trvání léčby může záviset na typu infekce nebo délce doby, kdy imunitní systém nefunguje správně, a může být individuálně změněna lékařem. Bez konzultace s lékařem, který předepsal lék, neměňte dávku ani léčebný režim.

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užil(a)(o) více přípravku Noxafil, než jste měl(a)(o)

Pokud si myslíte, že jste Vy nebo Vaše dítě užil(a)(o) více přípravku, než jste Vy nebo Vaše dítě měl(a)(o), kontaktujte ihned svého lékaře nebo jděte do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Noxafil

- Pokud jste vynechal(a) dávku, užijte ji nebo podejte svému dítěti ihned poté, co si vzpomenete.
- Pokud však již téměř nastala doba pro další dávku, vynechte zapomenutou dávku a vraťte se k obvyklému schématu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – Vy nebo Vaše dítě můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- známky jaterních potíží – zahrnují zežloutnutí kůže nebo bělma očí, neobvykle tmavou moč nebo světlou stolicí, pocit na zvracení bez zjevné příčiny, žaludeční problémy, ztrátu chuti k jídlu nebo neobvyklou únavu nebo slabost, zvýšení jaterních enzymů prokázané krevními testy
- alergická reakce

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna hladin solí v krvi, prokázaná v krevních testech – příznaky zahrnují pocit zmatenosti nebo slabosti

- abnormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, svědění, mravenčení, píchání nebo pálení
- bolest hlavy
- nízké hladiny draslíku – prokázané krevními testy
- nízké hladiny hořčíku – prokázané krevními testy
- vysoký krevní tlak
- ztráta chuti k jídlu, bolest břicha nebo podrážděný žaludek, plynatost, sucho v ústech, poruchy vnímání chutí
- pálení žáhy (pálivý pocit v hrudníku stoupající do hrdla)
- nízké počty „neutrofilů“, typ bílých krvinek (neutropenie) – to může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí a prokáže se krevními testy
- horečka
- pocit slabosti, závratí, únavy nebo ospalosti
- vyrážka
- svědění
- zácpa
- nepříjemný pocit v konečníku

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- anémie – příznaky zahrnují bolest hlavy, pocit únavy nebo závrať, dušnost nebo bledost a nízkou hladinu hemoglobinu prokázanou krevními testy
- nízké počty krevních destiček (trombocytopenie) prokázané krevními testy – což může vést ke krvácení
- nízké počty „leukocytů“, což je typ bílých krvinek (leukopenie), prokázané krevními testy – což může vést k větší náchylnosti k infekcím
- vysoké počty „eosinofilů“, což je typ bílých krvinek (eosinofilie) – k tomu může dojít, pokud máte zánět
- zánět krevních cév
- problémy se srdečním rytmem
- záchvaty (křeče)
- poškození nervů (neuropatie)
- abnormální srdeční rytmus – prokáže se na elektrokardiogramu (EKG), bušení srdce, pomalý nebo zrychlený tep, vysoký nebo nízký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- narušení přísunu kyslíku do sleziny (infarkt sleziny) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- závažné problémy s ledvinami – příznaky zahrnují větší nebo menší výdej moči, jinou barvu moči, než je obvyklé
- vysoké hladiny kreatininu v krvi – prokážou se krevními testy
- kašel, škytavka
- krvácení z nosu
- silná, ostrá bolest na hrudi při nádechu (pleuritická bolest)
- otok lymfatických uzlin (lymfadenopatie)
- snížený pocit citlivosti, zvláště na kůži
- třes
- vysoké nebo nízké hladiny cukru v krvi
- rozmazané vidění, citlivost na světlo
- vypadávání vlasů (alopecie)
- tvorba vředů v dutině ústní
- zimnice, celkový pocit nepohody
- bolest, bolest zad nebo šíje, bolest v horních nebo dolních končetinách
- zadržování vody (edém)
- menstruační problémy (abnormální poševní krvácení)
- nespavost (insomnie)
- úplná nebo částečná neschopnost řeči

- otok úst
- abnormální sny nebo potíže se spánkem
- problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- zánět sliznic
- pocit ucpaného nosu
- ztížené dýchání
- pocit nepohody na hrudi
- pocit nadýmání
- mírný až silný pocit na zvracení, zvracení, křeče a průjem, obvykle vyvolané virem, bolest břicha
- říhání
- pocit neklidu

Vzácné: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- zánět plic – příznaky zahrnují pocit dušnosti a tvorbu zabarveného hlenu
- vysoký krevní tlak v plicích cévách (plicní hypertenze), to může vyvolat závažné poškození plic a srdce
- krevní problémy, jako je neobvyklá srážlivost krve nebo prodloužené krvácení
- těžké alergické reakce, včetně rozsáhlé vyrážky s tvorbou puchýřů a olupování kůže
- duševní problémy, jako je slyšení hlasů nebo vidění věcí, které neexistují
- mdloba
- problémy s myšlením nebo mluvením, trhavé pohyby, zvláště rukou, které nemůžete ovládat
- cévní mozková příhoda (“mrtvice“) – příznaky zahrnují bolest, slabost, necitlivost nebo brnění v končetinách
- vznik slepé nebo tmavé skvrny v zorném poli
- srdeční selhání nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu), které mohou vést k zástavě srdce a úmrtí, problémy se srdečním rytmem s náhlým úmrtím
- krevní sraženiny v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) – příznaky zahrnují intenzivní bolest nebo otok dolních končetin
- krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) – příznaky zahrnují pocit dušnosti nebo bolest při dýchání
- krvácení do žaludku nebo střev – příznaky zahrnují zvracení krve nebo krev ve stolici
- blokáda střev (intestinální obstrukce), zvláště v „ileu“ (části tenkého střeva). Tato blokáda zabrání průchodu střevního obsahu do nižších částí střeva – příznaky zahrnují pocit nadýmání, zvracení, těžkou zácpu, ztrátu chuti k jídlu a křeče
- „hemolyticko-uremický syndrom“ při rozpadu červených krvinek (hemolýza), k čemuž může dojít spolu se selháním ledvin nebo bez něj
- „pancytopenie“, což je nízký počet všech krevních buněk (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojité vidění
- bolest prsů
- nesprávná funkce nadledvin – což může vyvolat slabost, únavu, ztrátu chuti k jídlu, změny barvy kůže
- nesprávná funkce hypofýzy – což může vyvolat nízké krevní hladiny některých hormonů, které mají vliv na funkci mužských nebo ženských pohlavních orgánů
- potíže se sluchem
- pseudoaldosteronismus, který se projevuje vysokým krevním tlakem a nízkou hladinou draslíku (prokázáno krevním testem).

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- někteří pacienti po užití přípravku Noxafil rovněž hlásili pocit zmatenosti.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Noxafil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo rozpouštědlo do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Správný způsob likvidace zbytku léčivého přípravku naleznete v příručce.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Noxafil obsahuje

Léčivou látkou je posakonazol. Sáček na jedno použití s enterosolventním práškem pro perorální suspenzi je téměř bílý až žlutý prášek obsahující 300 mg posakonazolu.

Další látkou je: acetát-sukcinát hypromelózy.

Rozpouštědlo obsahuje následující pomocné látky: čištěná voda; glycerol (E 422); methylparaben (E 218); propylparaben; monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; kyselina citrónová (E 330); xanthanová guma (E 415); dihydrát natrium-citrátu (E 331); sodná sůl sacharinu (E 954); mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karmelózy; karagenan, síran vápenatý, fosforečnan sodný (E 407); tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420); sorban draselný (E 202); sladké bobulové a citrusové aroma (obsahující propylenglykol (E 1520), vodu, přírodní a umělé aroma); protipěňivá emulze Af (obsahující makrogol (E 1521), cyklometikon 4, cyklometikon 5 a makrogol-2000-monostearát).

Jak přípravek Noxafil vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Noxafil enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi je dodáván jako balení obsahující:

Balení 1: Souprava obsahuje 8 dětských bezpečnostních sáčků na jedno použití (PET/aluminium/LLDPE), dvě 3ml (zelené) stříkačky se zářezem na hrotu, dvě 10ml (modré) stříkačky se zářezem na hrotu, 2 mísicí nádobky, jednu 473ml lahev s rozpouštědlem (HDPE) s polypropylenovým (PP) uzávěrem s fóliovou těsnicí vložkou a jeden adaptér lahve pro lahev s rozpouštědlem.

Balení 2: krabička se šesti 3ml (zelené) a šesti 10ml (modré) injekčními stříkačkami se zářezem na hrotu.

Jeden sáček na jednorázové použití obsahuje 300 mg posakonazolu, který je suspendován v 9 ml rozpouštědla, pro získání celkem 10 ml suspenze s konečnou koncentrací přibližně 30 mg/ml.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v <{MM/RRRR}><{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

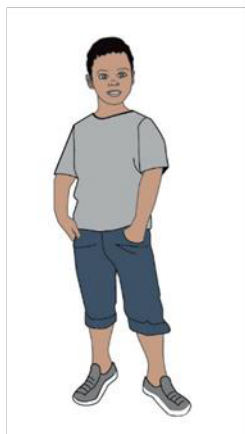
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití

Noxafil 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi posakonazol

Návod k použití

Pro pečovatele o batolata a děti



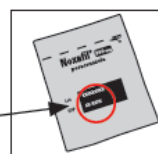
- Ujistěte se, že jste si přečetl(a) tento návod k použití a rozumíte mu.
- Noste tuto příručku s sebou na kontroly Vašeho dítěte u lékaře.

Než začnete

- Než začnete, ujistěte se, že jste si přečetl(a) a rozumíte všem instrukcím. Mohou se lišit od jiných přípravků, které jste používal(a) dříve.
- Je důležité, abyste všechna odměřování prováděl(a) velmi pečlivě.
- Před podáním přípravku Noxafil zkontrolujte všechna 3 data použitelnosti. Datum použitelnosti je vytištěno na krabici (obrázek 1), sáčku (obrázek 2) přípravku Noxafil a rozpouštědle (obrázek 3).
- Noxafil sáčky neotevírejte, pokud nejste připraveni na míchání dávky.



obrázek 1



obrázek 2



obrázek 3

Poznámka: Máte-li jakékoli dotazy, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Než začnete

- Množství přípravku Noxafil, které podáváte, závisí na tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Váš lékař Vám řekne správnou dávku pro Vaše dítě. Dbejte na to, aby kontroly u lékaře byly plánovány tak, abyste s růstem dítěte měli nové informace o dávkování.
- Tato příručka Vám ukáže jak:
 - připravit tekutou formu přípravku Noxafil
 - pomocí stříkačky odměřit správnou dávku
 - přípravek Noxafil dítěti podat
 - pomůcky čistit

Poznámka: Uložte dítě na bezpečné místo. K přípravě přípravku Noxafil budete potřebovat obě ruce. Než začnete přípravek Noxafil připravovat, umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Poznámka před přidáním přípravku Noxafil: Ujistěte se, že jste Vy i Vaše dítě připraveni. Pokud Noxafil nepoužijete do **30 minut**, budete jej muset vyhodit a začít znovu.

Obsah soupravy

- Papírová krabička

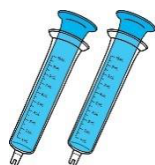


- Návod k použití (tato příručka)

- Příbalová informace



- 4 stříkačky (viz níže)



2 modré (10 ml) stříkačky

- 2 mísicí nádobky



- 8 sáčků s práškem Noxafil



- Adaptér lahve

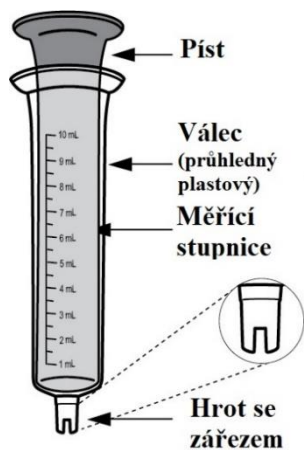


- Lahev rozpouštědla pro použití s přípravkem Noxafil



2 zelené (3 ml) stříkačky

Souprava má navíc mísicí nádobku a sadu stříkaček pro případ, že by došlo ke ztrátě nebo poškození. Poškozené mísicí nádoby ani stříkačky nepoužívejte.



Seznamte se s perorálními stříkačkami

- Než si připravíte dávku, zkontrolujte části stříkačky a způsob, jak je použít.
- Máte-li jakékoli dotazy ohledně odměření dávky pomocí stříkačky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Ujistěte se, že je píst zasunut úplně do válce, než začnete měřit dávku.
- Vyhledejte na měřicí stupnici číslo, které odpovídá množství rozpouštědla nebo přípravku Noxafil, které potřebujete.
- Ujistěte se, že podle pokynů v této příručce odstraníte vzduchové bubliny ze stříkačky. **Vzduchové bubliny mohou ovlivnit množství léku, které dítě dostane.**

Krok 1. Připravte rozpouštědlo

Poznámka: přípravek Noxafil je třeba připravovat pomocí rozpouštědla.
Nemíchejte přípravek Noxafil s mlékem, džusem nebo vodou.



Pokud používáte rozpouštědlo poprvé:

- Otevřete lahev a odstraňte bezpečnostní uzávěr. V případě potřeby použijte nůžky.
- Umístěte adaptér lahve na horní část lahve malým otvorem nahoru.
- **Zatlačte adaptér na lahev úplně dolů.**
- Jakmile je adaptér na lahev na místě, zůstane v lahvi.
- Nasad'te uzávěr zpět na lahev.

Krok 2. Shromážděte všechny své pomůcky a položte je na čistý povrch

Poznámka: Uložte své dítě na bezpečné místo. K přípravě přípravku Noxafil budete potřebovat obě ruce. Před přípravou přípravku Noxafil si umyjte ruce mýdlem a vodou.



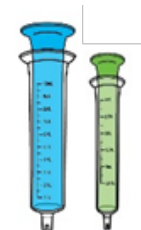
1 mísicí nádobka
(Pomocí úchytu na mísicí nádobce otevřete víčko.)



1 sáček Noxafil prášku



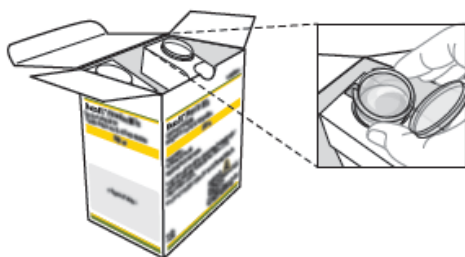
Rozpouštědlo



1 modrá injekční stříkačka a 1 zelená injekční stříkačka
(Připravte si od každé 1, ale v závislosti na dávce můžete použít pouze 1.)



Nůžky
(Nejsou součástí soupravy: použijte ostré domácí nebo kuchyňské nůžky)



Krabička Noxafilu má uvnitř držák na mísicí nádobku, která naklání nádobku při měření dávky.

Krok 3. Přidejte přípravek Noxafil do mísicí nádobky

Poznámka před přidáním přípravku Noxafil:

Ujistěte se, že jste Vy a Vaše dítě připraveni.

Pokud nepoužijete Noxafil do **30 minut**, budete jej muset vyhodit a začít znovu.



obrázek 1

• Vezměte **1 sáček** přípravku Noxafil s práškem a setřepte prášek na dno sáčku (obrázek 1).

• Rozstříhnete sáček u tečkované čáry a přidejte veškerý prášek do mísicí nádobky. Ujistěte se, že sáček je zcela prázdný (obrázek 2).



obrázek 2

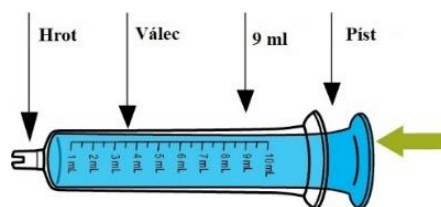
Krok 4. Protřepejte lahev s rozpouštědlem



- Rozpouštědlo dobře protřepejte před každou přípravou přípravku Noxafil.

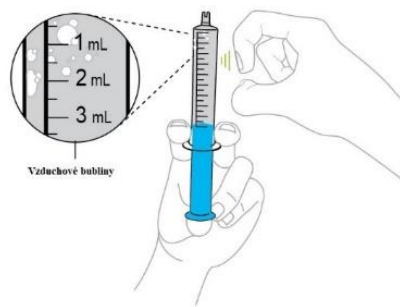
Krok 5. Naplňte modrou stříkačku 9 ml rozpouštědla

- Zatlačte píst **modré** stříkačky do válce stříkačky až na doraz.
- Odstraňte víčko z lahve s rozpouštědlem.
- Zasuňte hrot stříkačky se zářezem do adaptéru lahve.
- S injekční stříkačkou připojenou k lahvi otočte lahev a stříkačku dnem vzhůru. Druhou rukou vytáhněte píst a natáhněte rozpouštědlo zpět do stříkačky.
- Zastavte se u značky 9 ml.
- Otočte lahvičku zpět dnem dolů a vyjměte stříkačku, abyste zkontrolovali odměřené množství.

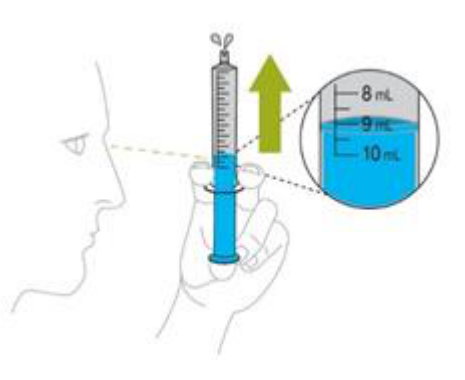


Krok 6. Zkontrolujte přítomnost vzduchových bublin

- Injekční stříkačku držte hrotem se zářezem nahoru. Klepnutím prstem přesunete případné vzduchové bubliny.
- Pomalu zatlačte na píst, aby vzduch vycházel ven. (obrázek 1)



obrázek 1



- Znovu zkontrolujte odměřené množství rozpouštědla ve stříkačce. Pokud je menší než 9 ml, vložte hrot se zářezem zpět do rozpouštědla a vytáhněte píst zpět, dokud se nedostanete ke značce 9 ml. (obrázek 2)

obrázek 2

Krok 7. Přidejte 9 ml rozpouštědla do přípravku Noxafil



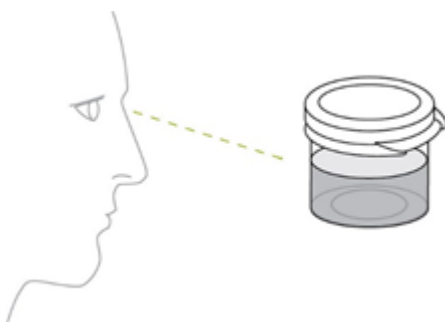
- Přidejte 9 ml rozpouštědla k prášku přípravku Noxafil v mísicí nádobce tak, že zatlačíte píst úplně na doraz.

Krok 8. Smíchání přípravku Noxafil

- Zavřete víčko mísicí nádobky.
- Mísicí nádobku po dobu 45 sekund silně protřepávejte, aby se přípravek Noxafil promíchal. (obrázek 1)



obrázek 1



- Zkontrolujte, že je prášek smíchán. Pokud není smíchán, protřepejte mísicí nádobku ještě více. Noxafil by měl vypadat zakaleně a být bez hrudek. (obrázek 2)

obrázek 2

Krok 9. Zkontrolujte svůj recept od lékaře

- Použijte dávku v mililitrech předepsanou lékařem.

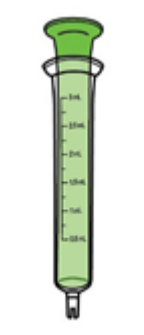
Poznámka: Dávka se může změnit pokaždé, když navštívíte lékaře, proto se ujistěte, že máte k dispozici všechny nejnovější informace. Buďte přítomen(a) na všech kontrolách Vašeho dítěte u lékaře, aby Vaše dítě dostalo správnou dávku.

Krok 10. Vyberte stříkačku, kterou potřebujete

Poznámka: Používejte stříkačky **pouze** z dodané soupravy.

Vyberte si správnou stříkačku k dávce pro Vaše dítě:

Zelenou pro
1 ml až 3 ml



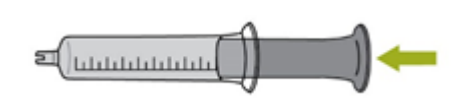
Modrou pro
3 ml až 10 ml



- Na stříkačce najděte značku mililitru, která odpovídá dávce vašeho dítěte.

Krok 11. Odměrování přípravku Noxafil

- Zatlačte píst do dávkovací stříkačky až na doraz. (obrázek 1)

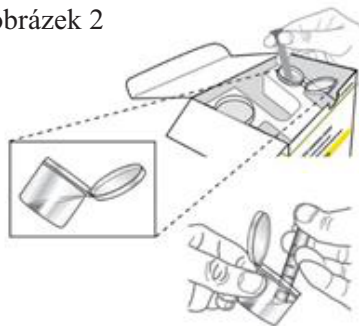


obrázek 1

- Nakloňte nádobku ručně nebo použijte držák mísící nádobky uvnitř krabičky přípravku Noxafil. (obrázek 2)

obrázek 2

- Vložte hrot se zářezem dávkovací stříkačky do nejnižší části nádobky s přípravkem Noxafil a píst vytáhněte. (obrázek 3)

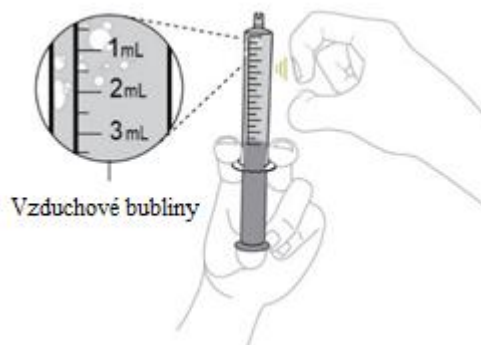


obrázek 3

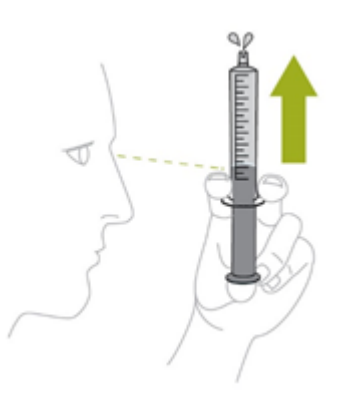
Poznámka: Nepoužijete celý Noxafil. V mísící nádobce určité množství zbyde.

Krok 12. Zkontrolujte vzduchové bubliny

- Stříkačku držte hrotem se zářezem nahoru. Poklepejte na ni prstem, aby se případné vzduchové bubliny uvolnily.
- Pomalu stlačujte píst tak, aby se vzduch vytlačil. (obrázek 1)



obrázek 1



obrázek 2

- Znovu zkontrolujte množství přípravku Noxafil ve stříkačce. Pokud je nižší, než je předepsaná dávka, vložte hrot se zářezem zpátky do nádobky s připraveným přípravkem Noxafil a zatáhněte za píst, dokud se nedostanete na správnou značku dávky. (obrázek 2)

Krok 13. Přípravek Noxafil podejte svému dítěti

- Opatrně vložte stříkačku dítěti do úst tak, aby se hrot se zářezem dotýkal vnitřku tváře.
- Pomalým stlačením pístu podejte přípravek Noxafil. Je důležité, aby Vaše dítě užilo celou dávku (malý zbytek zůstávající v zářezu je v pořádku).



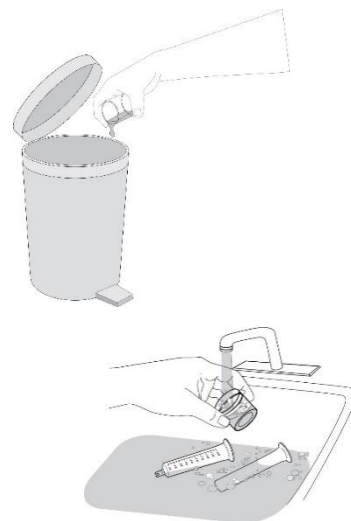
Poznámka:

- Pokud Vaše dítě zvrací nebo vyplivne celou dávku během 15 minut od užití přípravku Noxafil, dávku lze jednou opakovat. Pokud toto nastane, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.
- Používejte pouze rozpouštědlo ze soupravy. Přípravek Noxafil nemíchejte s mlékem, džusem nebo vodou.

Krok 14. Čištění nádobky a stříkaček

Poznámka: Stříkačky a mísicí nádobky mají být použity opakovaně. Nevyhazujte stříkačky a mísicí nádobky, dokud nejsou použité všechny dodané sáčky přípravku Noxafil. Pokud stříkačky nemohou být umyty a použity znovu, jsou v balení 2 dodány stříkačky náhradní.

- Zbylý přípravek Noxafil vyhoďte z mísicí nádobky do domácího odpadu. **Nevylévejte do výlevky.**
- Z použitých stříkaček vytáhněte písty.
- Stříkačky, písty a mísicí nádobky umyjte ručně teplou vodou a prostředkem na nádobí. **Nemyjte v myčce.**
- Opláchněte vodou a nechte uschnout na vzduchu.
- Vše uložte na čistém, suchém místě.



Krok 15. Všechny sáčky přípravku Noxafil byly použity

- Jakmile použijete poslední sáček přípravku Noxafil z krabičky, zbytek Vám v lahvi rozpouštědlo. Zbytek rozpouštědla a všechny části soupravy vyhoďte.