

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Noxafil 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) ανά 5 mL εναιωρήματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 1,25 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά 5 mL εναιωρήματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 24,5 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) ανά 5 mL εναιωρήματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό εναιώρημα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Noxafil πόσιμο εναιώρημα ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Φουζαρίωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην αμφοτερικίνη Β,
- Χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκήτωμα σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην ιτρακοναζόλη,
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β, την ιτρακοναζόλη ή την φλουκοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα: ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρή νόσο ή είναι ανοσοκατασταλμένοι, στους οποίους η ανταπόκριση στην τοπική θεραπεία αναμένεται να είναι φτωχή.

Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως πρόοδος της λοίμωξης ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ένα ελάχιστο διάστημα 7 ημερών από προγενέστερες θεραπευτικές δόσεις αποτελεσματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Το Noxafil πόσιμο εναιώρημα ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις στους ακόλουθους ασθενείς:

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση για οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη ουδετεροπενία και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων,

- Δέκτες μοσχεύματος αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) οι οποίοι υποβάλλονται σε υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής για αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Μη εναλλαξιμότητα μεταξύ Noxafil Δισκία και Noxafil Πόσιμο Διάλυμα

Το δισκίο και το πόσιμο εναιώρημα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά το ένα ως προς το άλλο λόγω των διαφορών μεταξύ των δύο αυτών φαρμακευτικών μορφών ως προς τη συχνότητα δοσολόγησης, τη χορήγηση με τροφή και τη συγκέντρωση του φαρμάκου που επιτυγχάνεται στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθούνται οι συγκεκριμένες συστάσεις δοσολογίας για κάθε φαρμακευτική μορφή.

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ένα γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση μυκητιασικών λοιμώξεων ή στην υποστηρικτική αγωγή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους η ποσακοναζόλη ενδείκνυται ως προφύλαξη.

#### Δοσολογία

Το Noxafil είναι επίσης διαθέσιμο ως 100 mg γαστροανθεκτικό δισκίο και 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα δισκία Noxafil είναι η προτιμώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη βελτιστοποίηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και γενικά παρέχουν υψηλότερες εκθέσεις του φαρμάκου στο πλάσμα από το πόσιμο εναιώρημα Noxafil.

Η συνιστώμενη δόση φαίνεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Συνιστώμενη δόση σύμφωνα με την ένδειξη

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2)
Ανθεκτικές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (ΔΜΛ)/ασθενείς με ΔΜΛ δυσανεκτικοί στη θεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής	200 mg (5 mL) τέσσερις φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, οι ασθενείς που μπορούν να ανεχθούν την τροφή ή ένα συμπλήρωμα διατροφής μπορούν να πάρουν 400 mg (10 mL) δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα ή ένα συμπλήρωμα διατροφής. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από ανοσοκαταστολή, και στην κλινική ανταπόκριση.
Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα	Δόση εφόδου των 200 mg (5 mL) μία φορά την ημέρα την πρώτη μέρα, μετά 100 mg (2,5 mL) μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες. Κάθε δόση του Noxafil θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα, ή ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση.

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2)
Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις	200 mg (5 mL) τρεις φορές την ημέρα. Κάθε δόση του Noxafil θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα, ή ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από ουδετεροπενία ή ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η προφύλαξη με Noxafil θα πρέπει να αρχίζει αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφού ο αριθμός ουδετερόφιλων αυξηθεί σε πάνω από 500 κύτταρα ανά mm <sup>3</sup> .

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν αναμένεται επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα περιορισμένα δεδομένα στην επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της κατά Child-Pugh ταξινόμησης C χρόνιας ηπατοπάθειας) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης υποδεικνύουν μία αύξηση στην έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία αλλά δεν υποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται να δίνεται προσοχή λόγω του ενδεχομένου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Noxafil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να ανακινείται καλά πριν τη χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη αφού αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, πράγμα το οποίο οδηγεί σε παράταση του QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Υπερευαισθησία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποσακοναζόλη και άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Noxafil συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

##### Ηπατική τοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ήπιες προς μέτριες αυξήσεις των ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και/ή κλινικής ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας και σε μερικά περιστατικά αυτές οι δοκιμασίες ομαλοποιήθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σπάνια, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις με θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η ποσακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα να είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν μη φυσιολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Noxafil πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η διαχείριση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας (ειδικότερα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και της χολερυθρίνης). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Noxafil, εάν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι σύμφωνα με την ανάπτυξη ηπατοπάθειας.

##### Παράταση του QTc

Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετισθεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Το Noxafil δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 και είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Το Noxafil θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του QTc
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαιτέρως παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (άλλα από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαιτέρως αυτές που αφορούν στα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται όπως χρειάζεται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

##### Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

Η ποσακοναζόλη είναι αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από συγκεκριμένες περιστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής και πιθανής αναπνευστικής καταστολής, η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με οποιοδήποτε βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαία. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

### Τοξικότητα Βινκριστίνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, με τη βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανόμενων των επιληπτικών κρίσεων, της περιφερικής νευροπάθειας, του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και του παραλυτικού ειλεού. Τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη), ορισμένα αντισπασμωδικά (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη), εφαιβιρένζη και σιμετιδίνη

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά σε συνδυασμό, συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση με ποσακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

### Γαστρεντερική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή γαστρεντερική δυσλειτουργία (όπως σοβαρή διάρροια). Ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρή διάρροια ή έμετο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις.

### Γλυκόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος. Ασθενείς με σπάνια δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### Βενζοϊκό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg βενζοϊκών νατρίου (E211) ανά 5 mL εναιωρήματος.

### Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 1,25 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά 5 mL εναιωρήματος. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

### Προπυλενογλυκόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 24,75 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) ανά 5 mL εναιωρήματος.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ποσακοναζόλη

Η ποσακοναζόλη μεταβολίζεται μέσω UDP γλυκουρωνίδωσης (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα υπόστρωμα για την *in vitro* εκροή της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ορισμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα, αντιστοίχως.

### Ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη C<sub>max</sub> (μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και την AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου) της ποσακοναζόλης στο 57 % και 51 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης και παρόμοιων εκκινητών (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου. Βλ. επίσης παρακάτω όσον αφορά την επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της ριφαμπουτίνης στο πλάσμα.

### *Εφαβιρένζη*

Η εφαβιρένζη (400 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 45 % και 50 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και εφαβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

### *Φοσαμπρεναβίρη*

Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ποσακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται στενή παρακολούθηση για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης φοσαμπρεναβίρης (700 mg δύο φορές ημερησίως x 10 ημέρες) προκάλεσε μείωση των  $C_{max}$  και AUC του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg εφάπαξ ημερησίως την 1<sup>η</sup> ημέρα, 200 mg δύο φορές ημερησίως την 2<sup>η</sup> ημέρα, έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως x 8 Ημέρες) κατά 21 % και 23 % αντιστοίχα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της φοσαμπρεναβίρης, όταν η φοσαμπρεναβίρη χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη, είναι άγνωστη.

### *Φαινυτοΐνη*

Η φαινυτοΐνη (200 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 41 % και 50 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φαινυτοΐνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο.

### *Ανταγωνιστές του υποδοχέα $H_2$ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων*

Οι συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα ( $C_{max}$  και AUC) μειώθηκαν κατά 39 % όταν η ποσακοναζόλη χορηγήθηκε μαζί με σιμετιδίνη (400 mg δύο φορές την ημέρα) λόγω μειωμένης απορρόφησης πιθανώς δευτερογενούς μίας ελάττωσης στην παραγωγή γαστρικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με ανταγωνιστές του υποδοχέα  $H_2$  θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό.

Παρομοίως, η χορήγηση 400 mg ποσακοναζόλης με εσομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) μείωσε τη μέση  $C_{max}$  και AUC κατά 46 % και 32 %, αντιστοίχως, συγκριτικά με τη χορήγηση 400 mg ποσακοναζόλης μόνης της. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό.

### *Τροφές*

Η απορρόφηση της ποσακοναζόλης αυξάνεται σημαντικά από τις τροφές (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Επίδραση της ποσακοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ποσακοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4 όπως παρατίθεται ως παράδειγμα παρακάτω από τις επιδράσεις σε τακρόλιμους, σιρόλιμους, αταζαναβίρη και μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης ποσακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλεβίως και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί. Εάν η ποσακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από του στόματος, και για τα οποία μία αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να σχετίζεται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές στους οποίους εμφανίζεται υψηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί η ίδια δόση. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα υποστρώματα του CYP3A4 στους ασθενείς μπορεί να είναι κάπως μικρότερη από αυτή που παρατηρείται σε υγιείς εθελοντές και αναμένεται να είναι μεταβλητή μεταξύ των ασθενών λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη στα επίπεδα των υποστρωμάτων του CYP3A4 στο πλάσμα μπορεί επίσης να είναι μεταβλητή σε έναν ασθενή, εκτός κι αν η ποσακοναζόλη χορηγείται με έναν αυστηρά καθορισμένο

τρόπο με τροφή, δεδομένης της μεγάλης επίδρασης της τροφής στην έκθεση στην ποσακοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.2).

*Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη και κινιδίνη (υποστρώματα του CYP3A4)*  
Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, σισαπρίδης, πιμοζίδης, αλοφαντρίνης ή κινιδίνης αντενδείκνυται. Ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα, που οδηγεί σε παράταση του QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα (εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη), που μπορεί να οδηγήσει σε εργοτισμό. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και αλκαλοειδών ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη)*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης θα πρέπει να τερματίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετισθεί με τη ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αλκαλοειδή της βίνκας*

Τα περισσότερα από τα αλκαλοειδή της βίνκας (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης της ποσακοναζόλης, με βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4). Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της βίνκας στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας.

#### *Ριφαμπουτίνη*

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ριφαμπουτίνης κατά 31 % και 72 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. επίσης παραπάνω όσον αφορά την επίδραση της ριφαμπουτίνης στα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα). Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα).

#### *Σιρόλιμους*

Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση) κατά ένα μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές), αντιστοίχως, σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στο σιρόλιμους στους ασθενείς είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι μεταβλητή λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με σιρόλιμους δεν συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό. Εάν θεωρηθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναπόφευκτη, τότε συνιστάται η δόση του σιρόλιμους να μειωθεί σημαντικά κατά τη έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης, και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, με τις δόσεις



σιρόλιμους προσαρμοσμένες ανάλογα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ της ελάχιστης τιμής της συγκέντρωσης του σιρόλιμους και την AUC μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Ως αποτέλεσμα, οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους που επιπίπτουν μέσα στο σύνθετες θεραπευτικό εύρος μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Συνεπώς θα πρέπει να στοχεύονται οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων που επιπίπτουν στο ανώτερο τμήμα του συνήθους θεραπευτικού εύρους και θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στα κλινικά σημεία και συμπτώματα, στις εργαστηριακές παραμέτρους και στις βιοψίες του ιστού.

#### *Κυκλοσπορίνη*

Σε ασθενείς με καρδιακό μόσχευμα σε σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 200 mg ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης απαιτώντας μειώσεις της δόσης. Περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κυκλοσπορίνης που είχαν ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και μίας θανατηφόρου περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στα τρία τέταρτα περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης, και επί του τερματισμού της θεραπείας με ποσακοναζόλη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

#### *Τακρόλιμους*

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του τακρόλιμους (0,05 mg/kg σωματικού βάρους εφάπαξ δόση) κατά 121 % και 358 %, αντιστοίχως. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις που είχαν ως αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή τερματισμό της ποσακοναζόλης αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τακρόλιμους, η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να μειωθεί (π.χ. στο ένα τρίτο περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της ποσακοναζόλης, και η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

#### *Αναστολείς της HIV πρωτεάσης*

Καθώς οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης είναι υποστρώματα του CYP3A4, αναμένεται ότι η ποσακοναζόλη θα αυξήσει τα επίπεδα αυτών των αντιρετροϊκών παραγόντων στο πλάσμα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη (300 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά ένα μέσο όρο 2,6 φορές και 3,7 φορές (εύρος 1,2 έως 26 φορές), αντίστοιχα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά ένα μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντιστοίχως. Η προσθήκη ποσακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη συν ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη.

#### *Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4*

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την έκθεση (AUC) της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,05 mg/kg) κατά 83 %. Σε μία άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,4 mg εφάπαξ δόση) κατά ένα μέσο όρο 1,3 και 4,6 φορές (εύρος 1,7 έως 6,4 φορές), αντίστοιχα. Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 400 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης κατά 1,6 και 6,2 φορές (εύρος 1,6 έως 7,6 φορές), αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις της ποσακοναζόλης αύξησαν

τη  $C_{max}$  και την AUC της πόσιμης μιδαζολάμης (2 mg εφάπαξ από στόματος δόση) κατά 2,2 και 4,5 φορές, αντιστοίχως. Επιπλέον, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg ή 400 mg) παρέτεινε τον μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης από περίπου 3-4 ώρες σε 8-10 ώρες κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης.

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής συνιστάται οι προσαρμογές δόσης να λαμβάνονται υπόψη όταν η ποσακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη)*

Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα που σχετίζονται με τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου συνιστάται κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

#### *Διγοξίνη*

Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετισθεί με αυξήσεις στα επίπεδα διγοξίνης. Συνεπώς, η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα διγοξίνης χρειάζεται να παρακολουθούνται όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με ποσακοναζόλη.

#### *Σουλφονολουρίες*

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν συγχορηγήθηκε γλιπιζίδη με ποσακοναζόλη. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ποσακοναζόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός κι αν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Η ποσακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποσακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει ερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται με την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

### Γονιμότητα

Η ποσακοναζόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων σε δόσεις μέχρι 180 mg/kg (1,7 φορές το σχήμα 400-mg δύο φορές ημερησίως με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε υγιείς εθελοντές στη βασική κατάσταση) ή των θηλυκών επίμυων σε μία δόση μέχρι 45 mg/kg (2,2 φορές το σχήμα 400-mg δύο φορές ημερησίως). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να αξιολογεί την επίδραση της ποσακοναζόλης στη γονιμότητα σε ανθρώπους.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Από τη στιγμή που ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη, υπνηλία, κλπ.) έχουν αναφερθεί με τη χρήση της ποσακοναζόλης, οι οποίες ενδεχομένως μπορεί να επηρεάσουν την οδήγηση/το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να δίνεται προσοχή.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε > 2.400 ασθενείς και υγιείς εθελοντές εγγεγραμμένους σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, διάρροια, πυρεξία και αυξημένη χολερυθρίνη.

Η ασφάλεια του δισκίου ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 336 ασθενείς και υγιείς εθελοντές ενταγμένους σε κλινικές δοκιμές. Το προφίλ ασφάλειας των δισκίων ήταν παρόμοιο με εκείνο του πόσιμου εναιωρήματος.

### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Εντός των κατηγοριών οργανικών συστημάτων, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία\*

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	ουδετεροπενία θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, έμφρακτο του σπληνός συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, διαταραχή πήκτικότητας, αιμορραγία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	αλλεργική αντίδραση αντίδραση υπερευαισθησίας
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b> Σπάνιες: Μη γνωστές:	επινεφριδιακή ανεπάρκεια, γοναδοτροπίνη αίματος μειωμένη ψευδοαλδοστερονισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b> Συχνές: Όχι συχνές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	ανώμαλα όνειρα, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή ύπνου ηυχωσική διαταραχή, κατάθλιψη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	παραίσθησία, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, δυσγευσία σπασμοί, νευροπάθεια, υπαισθησία, τρόμος, αφασία, αϋπνία αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	θαμπή όραση, φωτοφοβία, οπτική οξύτητα μειωμένη διπλωπία, σκότωμα

<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b> Σπάνιες:	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
<b>Καρδιακές διαταραχές</b> Όχι συχνές:  Σπάνιες:	σύνδρομο παρατεταμένου QT <sup>s</sup> , ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό <sup>s</sup> , αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), αιφνίδιος θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
<b>Αγγειακές διαταραχές</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	υπέρταση υπόταση, αγγειίτιδα πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> Όχι συχνές:  Σπάνιες:	βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, ρινική συμφόρηση, πλευριτικός πόνος, ταχύπνοια πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονία, πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b> Πολύ συχνή: Συχνές: Όχι συχνές:  Σπάνιες:	ναυτία έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ορθοπρωκτική δυσφορία παγκρεατίτιδα, διάταση της κοιλίας, εντερίτιδα, επιγαστρική δυσφορία, ερυγή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οίδημα στόματος αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεός
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> Συχνές:  Όχι συχνές:  Σπάνιες:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες (ALT αυξημένη, AST αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, GGT αυξημένη) ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατομεγαλία, χολόσταση, ηπατική τοξικότητα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ηπατίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατική ευαισθησία, αστηριξία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> Συχνές: Όχι συχνές:  Σπάνιες:	εξάνθημα, κνησμός εξέλκωση του στόματος, αλωπεκία, δερματίτιδα, ερύθημα, πετέχειες σύνδρομο Stevens Johnson, φλυκταινώδες εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> Όχι συχνές:	οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυοσκελετικός πόνος, άλγος στα άκρα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b> Όχι συχνές:  Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη νεφρική σωληναριακή οξέωση, διάμεση νεφρίτιδα

<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b> Οχι συχνές: Σπάνιες:	διαταραχές εμμηνου ρύσης μαστοδυνία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> Συχνές: Οχι συχνές: Σπάνιες:	πυρεξία (πυρετός), εξασθένιση, κόπωση οίδημα, άλγος, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, δυσανεξία φαρμάκου, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή βλεννογόνου οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> Οχι συχνές:	μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου, φωσφόρος αίματος μειωμένος, ακτινογραφία θώρακα μη φυσιολογική

\* Με βάση ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούμενες με το πόσιμο εναιώρημα, τα γαστροανθεκτικά δισκία και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

§ Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική βλάβη με θανατηφόρο αποτέλεσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δόσεις πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έως 1.600 mg/ημέρα δεν παρουσίασαν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Υπερδοσολογία από ατύχημα παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή ο οποίος πήρε 1.200 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης δύο φορές την ημέρα επί 3 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον ερευνητή.

Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ποσακοναζόλη. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο υποστηρικτικής φροντίδας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης, κωδικός ATC: J02AC04.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ποσακοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο λανοστερόλη 14α-διμεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση εργοστερόλης.

### Μικροβιολογία

Η ποσακοναζόλη έχει δείξει *in vitro* να είναι ενεργή έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών: είδη *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), είδη *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*, και είδη του *Fusarium*, του *Rhizomucor*, του *Mucor*, και του *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι τώρα πολύ περιορισμένα για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης έναντι αυτών των αιτιολογικών παραγόντων.

### Αντοχή

Έχουν ταυτοποιηθεί κλινικά απομονωθέντα στελέχη με μειωμένη ευπάθεια στην ποσακοναζόλη. Ο κύριος μηχανισμός αντοχής είναι η απόκτηση υποκατάστατων της πρωτεΐνης-στόχου, CYP51.

### Επιδημιολογικές Τιμές Αποκοπής (τιμές ECOFF) για τα είδη *Aspergillus*

Οι τιμές ECOFF για την ποσακοναζόλη, με βάση τις οποίες διακρίνεται ο πληθυσμός άγριου τύπου από απομονωθέντα στελέχη με επίκτητη αντοχή, έχουν καθοριστεί με τη μεθοδολογία EUCAST.

Τιμές ECOFF κατά EUCAST:

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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για τα είδη *Aspergillus*. Οι τιμές ECOFF δεν είναι ισοδύναμες με τα κλινικά όρια ευαισθησίας.

### Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST για την ποσακοναζόλη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Candida*.

### Συνδυασμός με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες

Η χρήση συνδυασμού αντιμυκητιασικών θεραπειών δεν θα πρέπει να μειώνει την αποτελεσματικότητα ούτε της ποσακοναζόλης ούτε των άλλων θεραπειών, ωστόσο δεν υπάρχει προς το παρόν καμία κλινική απόδειξη ότι η συνδυασμένη θεραπεία θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

### Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρατηρήθηκε μία συσχέτιση μεταξύ της ολικής έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν διαιρεμένης δια της MIC (AUC/MIC) και του κλινικού αποτελέσματος. Ο κρίσιμος λόγος για τα άτομα με λοιμώξεις από *Aspergillus* ήταν  $\sim$  200. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να προσπαθούμε να εξασφαλίσουμε ότι έχουν επιτευχθεί τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος σε ασθενείς επιμολυνθέντες με *Aspergillus* (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2 για τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα και τις επιδράσεις της τροφής στην απορρόφηση).

### Κλινική εμπειρία

## Περίληψη των μελετών πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης

### *Διηθητική ασπεργίλλωση*

Το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις εκτιμήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη θεραπεία με αμφοτερικίνη Β (περιλαμβανομένων των λιποσωμιακών μορφών) ή με ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μία μη συγκριτική δοκιμή θεραπείας διάσωσης (Μελέτη 0041). Τα κλινικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά μίας εξωτερικής ομάδας ελέγχου που προήλθαν από αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 86 ασθενείς που είχαν λάβει διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ποσακοναζόλη. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικές σε προγενέστερη θεραπεία τόσο στην ομάδα ποσακοναζόλης (88 %) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79 %).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, μία επιτυχημένη ανταπόκριση (ολική ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας φάνηκε στο 42 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποσακοναζόλη συγκριτικά με το 26 % της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν ήταν προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εκτιμούνται με προσοχή.

**Πίνακας 3.** Ολική αποτελεσματικότητα του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση συγκριτικά με μία εξωτερική ομάδα ελέγχου

	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Εξωτερική ομάδα ελέγχου
Ολική Ανταπόκριση	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Επιτυχία ανά Είδος</b> Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα είδη <i>Aspergillus</i> <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

### *Είδη Fusarium*

11 από τους 24 ασθενείς οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα μέσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη, επτά ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες.

### *Χρωμοβλαστομυκητίαση/Μυκήτωμα*

9 από τους 11 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα μέσο διάστημα 268 ημερών και έως 377 ημέρες. Πέντε από αυτούς τους ασθενείς είχαν χρωμοβλαστομυκητίαση οφειλόμενη σε *Fonsecaea pedrosoi* και 4 είχαν μυκήτωμα, οφειλόμενο κυρίως σε είδη του *Madurella*.

### *Κοκκιδιοειδομυκητίαση*

11 από τους 16 ασθενείς θεραπεύθηκαν επιτυχώς (στο τέλος της θεραπείας ολική ή μερική υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων παρόντων αρχικά) με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 296 ημερών και έως 460 ημέρες.

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο συχνά είδη ή άγνωστα είδη

#### *Θεραπευτική αντιμετώπιση της αζολο-ευαίσθητης Καντιντίασης του Στοματοφάρυγγα (OPC)*

Μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή, ελεγχόμενη μελέτη ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αζολο-ευαίσθητη καντιντίαση του στοματοφάρυγγα (οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν απομονωμένο *C. albicans* στην προ της θεραπείας κατάσταση). Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό κλινικής επιτυχίας (οριζόμενο ως θεραπεία ή βελτίωση) μετά από 14 ημέρες θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εनावώρημα ποσακοναζόλης ή φλουκοναζόλης (και η ποσακοναζόλη και η φλουκοναζόλη χορηγήθηκαν ως ακολούθως: 100 mg δύο φορές την ημέρα για 1 ημέρα ακολουθούμενα από 100 mg μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες).

Τα κλινικά ποσοστά ανταπόκρισης της παραπάνω μελέτης φαίνονται παρακάτω στον Πίνακα 4. Η ποσακοναζόλη φάνηκε να μην είναι κατώτερη της φλουκοναζόλης για τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας την Ημέρα 14 καθώς και 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

#### **Πίνακας 4.** Ποσοστά κλινικής επιτυχίας στην Καντιντίαση του Στοματοφάρυγγα

Τελικό σημείο	Ποσακοναζόλη	Φλουκοναζόλη
Ποσοστό κλινικής επιτυχίας την Ημέρα 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Ποσοστό κλινικής επιτυχίας 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Το ποσοστό κλινικής επιτυχίας ορίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν ως έχουσες κλινική ανταπόκριση (θεραπεία ή βελτίωση) διαιρεμένος δια του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων των κατάλληλων προς ανάλυση.

#### *Προφύλαξη εκ Διηθητικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων (ΔΜΛ) (Μελέτες 316 και 1899)*

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προφύλαξης μεταξύ ασθενών σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Η Μελέτη 316 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) έναντι καψακίων φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) σε δέκτες αλλογενών μοσχευμάτων αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων με αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (ΑΜεΞ). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ σε 16 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη έως τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος + 7 ημέρες). Η πλειονότητα (377/600, [63 %]) των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν είχαν Οξεία Βαθμού 2 ή 3 ή χρόνια εκτεταμένη (195/600, [32,5 %]) ΑΜεΞ στην αρχή της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση. Νέα διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ήταν η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72 %]). Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 29 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 25 ημέρες για τη φλουκοναζόλη/ιτρακοναζόλη.

Και στις δύο μελέτες προφύλαξης, η ασπεργίλλωση ήταν η πιο συχνή νεοεμφανιζόμενη λοίμωξη. Βλ. Πίνακα 5 και 6 για τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες. Υπήρχαν λιγότερες νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις από *Aspergillus* σε ασθενείς που ελάμβαναν προφύλαξη με ποσακοναζόλη όταν έγινε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.



**Πίνακας 5.** Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>	Τιμή-P
<b>Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ</b>			
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>β</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>ε</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>δ</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα της αρχικής κατάστασης μέχρι 111 ημέρες μετά την αρχική κατάσταση.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

**Πίνακας 6.** Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>
<b>Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργίλλωση</b>		
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>β</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>ε</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>δ</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα της αρχικής κατάστασης μέχρι 111 ημέρες μετά την αρχική κατάσταση.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Στη Μελέτη 1899, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στη θνησιμότητα κάθε αιτίου σε εύνοια της ποσακοναζόλης [POS 49/304 (16 %) έναντι FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Με βάση εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, η πιθανότητα επιβίωσης μέχρι την ημέρα 100 μετά την τυχαιοποίηση, ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους δέκτες ποσακοναζόλης. Αυτό το όφελος επιβίωσης φάνηκε όταν η ανάλυση έλαβε υπόψη όλες τις αιτίες θανάτου ( $P=0,0354$ ) καθώς και τους θανάτους τους σχετιζόμενους με ΔΜΛ ( $P=0,0209$ ).

Στη Μελέτη 316, η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια (POS, 25 %, FLU, 28 %), ωστόσο η αναλογία θανάτων σχετιζόμενων με ΔΜΛ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα POS (4/301) συγκριτικά με την ομάδα FLU (12/299,  $P=0,0413$ ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεκαέξι ασθενείς ηλικίας 8-17 ετών έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε μία μελέτη για διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτη 0041). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε 16 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας φαίνεται να είναι παρόμοιο σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών.

Επιπλέον, δώδεκα ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έλαβαν πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 600 mg/ημέρα για προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτες 316 και 1899). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ηλικίας  $< 18$  ετών φαίνεται παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 10 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το φαρμακοκινητικό προφίλ φαίνεται να είναι παρόμοιο σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών. Σε μία μελέτη (Μελέτη 03579) εκ των 136 ουδετεροπενικών παιδιατρικών ασθενών 11 μηνών-17 ετών που έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης σε δόσεις έως 18 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε τρεις ημερήσιες δόσεις (TID), περίπου 50 % πέτυχε τον προκαθορισμένο στόχο (Ημέρα 7 C<sub>av</sub> μεταξύ 500 ng/ml-2.500 ng/ml) (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πολλαπλά, συμβατά σε χρόνο ΗΚΓ που συλλέχθηκαν σε μία περίοδο 12 ωρών ελήφθησαν πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές την ημέρα με γεύματα υψηλά σε λιπαρά) από 173 υγιείς άρρενες και θήλειες εθελοντές ηλικίας 18 έως 85 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αλλαγές από το σημείο αναφοράς στο μέσο διάστημα QTc (Fridericia).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ποσακοναζόλη απορροφάται με ένα διάμεσο  $t_{max}$  3 ωρών (σιτισμένοι ασθενείς). Η φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης είναι γραμμική κατόπιν εφάπαξ και πολλαπλής χορήγησης δόσης έως 800 mg όταν λαμβάνεται με γεύμα υψηλό σε λιπαρά. Δεν παρατηρήθηκαν περαιτέρω αυξήσεις στην έκθεση όταν χορηγήθηκαν δόσεις άνω των 800 mg την ημέρα σε ασθενείς και σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση νηστείας, η AUC αυξήθηκε λιγότερο απ' ότι αναλογεί σε δόση άνω των 200 mg. Σε υγιείς νηστεύοντες εθελοντές, διαίρεση της ολικής ημερήσιας δόσης (800 mg) σε 200 mg τέσσερις φορές την ημέρα συγκρινόμενη με 400 mg δύο φορές την ημέρα, έδειξε να αυξάνει την έκθεση σε ποσακοναζόλη κατά 2,6 φορές.

### Επίδραση της τροφής στην από του στόματος απορρόφηση σε υγιείς εθελοντές

Η απορρόφηση της ποσακοναζόλης αυξήθηκε σημαντικά όταν 400 mg ποσακοναζόλης (εφάπαξ ημερησίως) χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την κατανάλωση ενός γεύματος υψηλού σε λιπαρά (~ 50 γραμμάρια λίπους) συγκριτικά με τη χορήγηση πριν από το γεύμα, με τις C<sub>max</sub> και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 330 % και 360 %, αντιστοίχως. Η AUC της ποσακοναζόλης είναι: 4 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται με ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά (~ 50 γραμμάρια λίπους) και περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος ή συμπληρώματος διατροφής χωρίς λιπαρά (14 γραμμάρια λίπους) συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

### Κατανομή

Η ποσακοναζόλη απορροφάται αργά και αποβάλλεται αργά με ένα μεγάλο εμφανή όγκο κατανομής (1.774 λίτρα) και δεσμεύεται ισχυρά από πρωτεΐνες ( $> 98$  %), κυρίως με την αλβουμίνη ορού.

### Βιομετατροπή

Η ποσακοναζόλη δεν έχει κάποιους κύριους κυκλοφορούντες μεταβολίτες και οι συγκεντρώσεις της είναι απίθανο να μεταβληθούν από αναστολές των ενζύμων του CYP450. Από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, η πλειοψηφία είναι συζευγμένα γλυκουρονίδια της ποσακοναζόλης με μικρές μόνο

παρατηρούμενες ποσότητες οξειδωτικών μεταβολιτών (επαγόμενοι από το CYP450). Οι αποβληθέντες μεταβολίτες στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοιχούν περίπου στο 17 % της χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης.

#### Αποβολή

Η ποσακοναζόλη αποβάλλεται αργά με ένα μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) 35 ωρών (εύρος 20 έως 66 ώρες). Μετά τη χορήγηση  $^{14}\text{C}$ -ποσακοναζόλης, η ραδιενέργεια ανακτήθηκε κυρίως από τα κόπρανα (77 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης) με το βασικό συστατικό να είναι μητρικό συστατικό (66 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης). Η κάθαρση νεφρών είναι μία δευτερεύουσα οδός αποβολής, με 14 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης να αποβάλλεται στα ούρα (< 0,2 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης είναι μητρικό συστατικό). Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 7 έως 10 ημέρες χορήγησης πολλαπλής δόσης.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

##### *Παιδιά (< 18 ετών)*

Έπειτα από χορήγηση 800 mg ανά ημέρα της ποσακοναζόλης ως διαιρεμένη δόση για τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, η μέση ελάχιστη τιμή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα από 12 ασθενείς ηλικίας 8 - 17 ετών (776 ng/mL) ήταν παρόμοια με τις συγκεντρώσεις από 194 ασθενείς ηλικίας 18 - 64 ετών (817 ng/mL). Παρομοίως, στις μελέτες προφύλαξης, η μέση συγκέντρωση ποσακοναζόλης (Cav) στη μέση σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ δέκα εφήβων (ηλικίας 13-17 ετών) με τη Cav που επετεύχθη σε ενήλικες (ηλικίας  $\geq 18$  ετών). Σε μία μελέτη 136 ουδετεροπενικών παιδιατρικών ασθενών 11 μηνών-17 ετών που έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης σε δόσεις έως 18 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε τρεις ημερήσιες δόσεις (TID), περίπου 50 % πέτυχε τον προκαθορισμένο στόχο ( Ημέρα 7 Cav μεταξύ 500 ng/ml- 2.500 ng/ml). Γενικά, η έκθεση έτεινε να είναι υψηλότερη σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (7 έως <18 ετών) από ότι σε νεότερους (2 έως <7 ετών).

##### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

##### *Ηλικιωμένοι ( $\geq 65$ ετών)*

Μία αύξηση στη  $C_{\max}$  (26 %) και στην AUC (29 %) παρατηρήθηκε στα ηλικιωμένα άτομα (24 άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών) συγκριτικά με τα νεότερα άτομα (24 άτομα ηλικίας 18 - 45 ετών). Ωστόσο, στις δοκιμές κλινικής αποτελεσματικότητας, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης μεταξύ των νεαρών και ηλικιωμένων ασθενών ήταν παρόμοιο.

##### *Φυλή*

Υπήρξε μία μικρή μείωση (16 %) στην AUC και τη  $C_{\max}$  του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στα Μαύρα άτομα συγκριτικά με τα Καυκάσια άτομα. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης ανάμεσα στα Μαύρα και τα Καυκάσια άτομα ήταν παρόμοιο.

##### *Σωματικό βάρος*

Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση με μια μορφή από στόματος δισκίου υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg μπορεί να έχουν χαμηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη. Συνεπώς, προτείνεται οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων. Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, δεν υπήρχε επίδραση ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης, συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), η AUC της ποσακοναζόλης ήταν ισχυρά μεταβλητή [ $> 96$  % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] συγκριτικά με άλλες νεφρικές ομάδες [ $< 40$  % CV]. Ωστόσο, καθώς η ποσακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τα νεφρά, δεν αναμένεται

επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 400 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε ασθενείς με ελαφρά (Child-Pugh Τάξη Α), μέτρια (Child-Pugh Τάξη Β), ή σοβαρή (Child-Pugh Τάξη C) ηπατική δυσλειτουργία (έξι ανά ομάδα), η μέση AUC ήταν 1,3 έως 1,6 φορές υψηλότερη συγκριτικά με αυτή για αντίστοιχα άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν προσδιορίστηκαν μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις και δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι υπάρχει μία μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση στη μη δεσμευμένη ποσακοναζόλη από την παρατηρούμενη αύξηση κατά 60 % στη συνολική AUC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ( $t_{1/2}$ ) παρατάθηκε από περίπου 27 ώρες σε ~43 ώρες στις αντίστοιχες ομάδες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ελαφρά προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω του ενδεχομένου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, επιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών εμφανίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης με ποσακοναζόλη. Επιδράσεις επινεφριδιακής καταστολής παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση εμφανίστηκε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις για  $\geq 3$  μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν φάρμακο για ένα έτος. Σε δωδεκάμηνες μελέτες νευροτοξικότητας σε σκύλους και πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν λειτουργικές επιδράσεις στα κεντρικά ή περιφερικά νευρικά συστήματα σε συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από αυτές που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση που είχε ως αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυψελίδων παρατηρήθηκε στη διετή μελέτη σε επίμυες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά μιας προοπτικής για λειτουργικές μεταβολές σε ανθρώπους.

Δεν εμφανίστηκαν επιδράσεις στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT και QTc, σε μία φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 4,6-φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Ηχοκαρδιογραφία δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας αντιστάθμισης σε μία φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες σε συστηματική έκθεση 1,4-φορές μεγαλύτερη από αυτή που επιτεύχθηκε θεραπευτικά. Αυξημένες συστολικές και αρτηριακές πιέσεις αίματος (έως 29 mm-Hg) εμφανίστηκαν σε επίμυες και πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 1,4-φορές και 4,6-φορές μεγαλύτερες, αντιστοίχως, από αυτές που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε επίμυες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, η ποσακοναζόλη προκάλεσε σκελετικές μεταβολές, και δυσπλασίες, δυστοκία, αύξησε τη διάρκεια της κύησης, μείωσε το μέσο μέγεθος του νεογνού και τη μεταγεννητική βιωσιμότητα. Στα κουνέλια, η ποσακοναζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εκθέσεις μεγαλύτερες από αυτές που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις. Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν ότι οφείλονται σε μία επίδραση στη στεροειδογένεση σχετιζόμενη με τη θεραπεία.

Η ποσακοναζόλη δεν ήταν γονοτοξική σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Μελέτες καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυσορβικό 80

Σιμεθικόνη

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Κιτρικό νάτριο διωδρικό

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό

Γλυκερόλη

Ξανθάνης κόμμι

Υγρή γλυκόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τεχνητό βελτιωτικό γεύσης κεράσι που περιέχει βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη (E1520)

Κεκαθαρισμένο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιχτός περιέκτης: 3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 4 εβδομάδες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

105 mL πόσιμου εναιωρήματος σε μία φιάλη (γυάλινη καστανόχροη τύπου IV) κλεισμένη με ένα πλαστικό προστατευτικό για παιδιά πάμα (πολυπροπυλένιο) και ένα δοσομετρικό κουτάλι (πολυστυρένιο) με 2 διαβαθμίσεις: 2,5 mL και 5 mL.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/320/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Οκτωβρίου 2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Noxafil 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 100 mg ποσακοναζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό δισκίο (δισκίο)

Δισκίο με επικάλυψη κίτρινου χρώματος, σχήματος καψακίου μήκους 17,5 mm, χαραγμένο με «100» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil ενδείκνυνται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Φουζαρίωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην αμφοτερικίνη Β,
- Χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκητώμα σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην ιτρακοναζόλη,
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β, την ιτρακοναζόλη ή την φλουκοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως πρόοδος της λοίμωξης ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ένα ελάχιστο διάστημα 7 ημερών από προγενέστερες θεραπευτικές δόσεις αποτελεσματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil ενδείκνυνται επίσης για την προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις στους ακόλουθους ασθενείς:

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση για οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη ουδετεροπενία και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων,
- Δέκτες μεταμόσχευσης αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) οι οποίοι υποβάλλονται σε υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής για αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Noxafil πόσιμο εναιώρημα σχετικά με τη χρήση στην καντιντίαση του στοματοφάρυγγα.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Μη εναλλαξιμότητα μεταξύ Noxafil Δισκία και Noxafil Πόσιμο Διάλυμα

Το δισκίο και το πόσιμο εναιώρημα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά το ένα ως προς το άλλο λόγω των διαφορών μεταξύ των δύο αυτών φαρμακευτικών μορφών ως προς τη συχνότητα δοσολόγησης, τη χορήγηση με τροφή και τη συγκέντρωση του φαρμάκου που επιτυγχάνεται στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθούνται οι συγκεκριμένες συστάσεις δοσολογίας για κάθε φαρμακευτική μορφή.

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση μυκητιασικών λοιμώξεων ή στην υποστηρικτική αγωγή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους η ποσακοναζόλη ενδείκνυται ως προφύλαξη.

#### Δοσολογία

Το Noxafil είναι επίσης διαθέσιμο ως 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα και 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα δισκία Noxafil είναι η προτιμώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη βελτιστοποίηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και γενικά παρέχουν υψηλότερες εκθέσεις στο φάρμακο στο πλάσμα από το πόσιμο εναιώρημα Noxafil.

Η συνιστώμενη δόση εμφανίζεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Συνιστώμενη δόση σύμφωνα με την ένδειξη

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2)
Ανθεκτικές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (ΔΜΛ)/ασθενείς με ΔΜΛ δυσανεκτικοί στη θεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής	Δόση εφόδου των 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως. Κάθε δόση μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από την ανοσοκαταστολή και στην κλινική ανταπόκριση.
Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις	Δόση εφόδου των 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως. Κάθε δόση μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από την ουδετεροπενία ή την ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η προφύλαξη με Noxafil θα πρέπει να αρχίζει αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων αυξηθεί σε πάνω από 500 κύτταρα ανά mm <sup>3</sup> .

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν αναμένεται επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης C κατά Child-Pugh χρόνιας ηπατοπάθειας) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης, υποδεικνύουν αύξηση στην έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά δεν υποδηλώνουν ότι είναι απαραίτητη η



προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται να δίνεται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Noxafil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να θρυμματίζονται, να μασώνται ή να σπάζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη, αφού αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποσακοναζόλη και σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Noxafil συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

#### Ηπατική τοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και/ή κλινικής ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας και σε μερικά περιστατικά αυτές οι δοκιμασίες ομαλοποιήθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σπάνια, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις με θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η ποσακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της πιθανότητας τα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα να είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Noxafil πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η διαχείριση του ασθενή θα

πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ιδιαίτερα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και της χολερυθρίνης). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Noxafil, εάν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι σύμφωνα με την ανάπτυξη ηπατοπάθειας.

#### Παράταση του QTc

Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετιστεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Το Noxafil δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Το Noxafil θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα υπό την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν στα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται όπως απαιτείται, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

#### Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

Η ποσακοναζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό συγκεκριμένες περιστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής και πιθανής αναπνευστικής καταστολής, η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με οποιοδήποτε βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαία. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τοξικότητα Βινκριστίνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, με τη βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανόμενων των επιληπτικών κρίσεων, της περιφερικής νευροπάθειας, του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και του παραλυτικού ειλεού. Τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη), συγκεκριμένα αντισπασμωδικά (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) και εφραβιρένζη.

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά σε συνδυασμό με τα παραπάνω, συνεπώς ταυτόχρονη χρήση με ποσακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Έκθεση στο πλάσμα

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, είναι γενικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης. Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα ασφάλειας σε υψηλότερα επίπεδα έκθεσης, που επιτυγχάνονται με τα δισκία ποσακοναζόλης, είναι επί του παρόντος περιορισμένα.

### Γαστρεντερική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή γαστρεντερική δυσλειτουργία (όπως σοβαρή διάρροια). Οι ασθενείς που έχουν σοβαρή διάρροια ή έμετο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις.

### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ποσακοναζόλη

Η ποσακοναζόλη μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδίωσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UDP) (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα *in vitro* υπόστρωμα για την εκροή με p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, συγκεκριμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, αντίστοιχα.

### Ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  (μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα) και την AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου) της ποσακοναζόλης στο 57 % και 51 %, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου. Βλ. επίσης παρακάτω αναφορικά με την επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της ριφαμπουτίνης στο πλάσμα.

### Εφαβιρένζη

Η εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 45 % και 50 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και εφαβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

### Φοσαμπρεναβίρη

Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ποσακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται στενή παρακολούθηση για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων φοσαμπρεναβίρης (700 mg δύο φορές ημερησίως x 10 ημέρες) προκάλεσε μείωση των  $C_{max}$  και AUC του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg εφάπαξ ημερησίως την 1<sup>η</sup> ημέρα, 200 mg δύο φορές ημερησίως τη 2<sup>η</sup> ημέρα, έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως x 8 Ημέρες) κατά 21 % και 23 %, αντίστοιχα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της φοσαμπρεναβίρης, όταν η φοσαμπρεναβίρη χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη, είναι άγνωστη.

### Φαιντοΐνη

Η φαιντοΐνη (200 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 41 % και 50 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φαιντοΐνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

### Ανταγωνιστές του υποδοχέα $H_2$ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις όταν τα δισκία ποσακοναζόλης χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα με αντιόξινα, ανταγωνιστές του υποδοχέα  $H_2$  και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας των δισκίων ποσακοναζόλης, όταν τα δισκία ποσακοναζόλης χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αντιόξινα, ανταγωνιστές του υποδοχέα  $H_2$  και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

### Επιδράσεις της ποσακοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ποσακοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4, όπως φαίνεται από τα παρακάτω παραδείγματα των επιδράσεων στο τακρόλιμους, το σιρόλιμους, την αταζαναβίρη και τη μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλέβια και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί. Εάν η ποσακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από στόματος και για τα οποία μια αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να συσχετίζεται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπίδρασης διεξάχθηκαν σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους εμφανίζεται υψηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια δόση. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα υποστρώματα του CYP3A4 σε ασθενείς μπορεί να είναι κάπως μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται σε υγιείς εθελοντές και αναμένεται να είναι μεταβλητή μεταξύ των ασθενών, λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη στα επίπεδα των υποστρωμάτων του CYP3A4 στο πλάσμα μπορεί επίσης να είναι μεταβλητή σε έναν ασθενή.

### *Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη και κινιδίνη (υποστρώματα του CYP3A4)*

Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, σισαπρίδης, πιμοζίδης, αλοφαντρίνης ή κινιδίνης αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα, που οδηγεί σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας στο πλάσμα (εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη), που μπορεί να οδηγήσει σε εργοτισμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη)*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη, καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετιστεί με τη ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Αλκαλοειδή της βίνκας*

Τα περισσότερα από τα αλκαλοειδή της βίνκας (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης της ποσακοναζόλης, με βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4). Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της βίνκας στο πλάσμα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας.

### *Ριφαμπουτίνη*

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ριφαμπουτίνης κατά 31 % και 72 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. επίσης παραπάνω αναφορικά με την επίδραση

της ριφαμπουτίνης στα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα). Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα).

#### *Σιρόλιμους*

Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές) αντίστοιχα, σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στο σιρόλιμους στους ασθενείς είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι μεταβλητή λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με σιρόλιμους δεν συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό. Εάν θεωρηθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναπόφευκτη, τότε συνιστάται η δόση του σιρόλιμους να μειωθεί σημαντικά κατά την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, με τις δόσεις σιρόλιμους να προσαρμόζονται ανάλογα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ της ελάχιστης τιμής της συγκέντρωσης του σιρόλιμους και της AUC μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Ως αποτέλεσμα, οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους που εμπίπτουν μέσα στο σύνηθες θεραπευτικό εύρος μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Συνεπώς, θα πρέπει να στοχεύονται οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων που εμπίπτουν στο ανώτερο τμήμα του συνήθους θεραπευτικού εύρους και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στα κλινικά σημεία και συμπτώματα, στις εργαστηριακές παραμέτρους και στις βιοψίες του ιστού.

#### *Κυκλοσπορίνη*

Σε ασθενείς με καρδιακό μόσχευμα σε σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 200 mg μία φορά ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, απαιτώντας μειώσεις της δόσης. Περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κυκλοσπορίνης, που είχαν ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και μίας θανατηφόρας περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στα τρία τέταρτα περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

#### *Τακρόλιμους*

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του τακρόλιμους (0,05 mg/kg σωματικού βάρους εφάπαξ δόση) κατά 121 % και 358 %, αντίστοιχα. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, που είχαν ως αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή διακοπή της ποσακοναζόλης, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τακρόλιμους, η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στο ένα τρίτο περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της ποσακοναζόλης, και η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

#### *Αναστολείς της HIV πρωτεάσης*

Καθώς οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης είναι υποστρώματα του CYP3A4, αναμένεται ότι η ποσακοναζόλη θα αυξήσει τα επίπεδα αυτών των αντιρετροϊκών παραγόντων στο πλάσμα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη (300 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 2,6 φορές και 3,7 φορές (εύρος 1,2 έως 26 φορές), αντίστοιχα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο

φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντίστοιχα. Η προσθήκη ποσακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη.

#### *Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4*

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την έκθεση (AUC) της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,05 mg/kg) κατά 83 %. Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,4 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 1,3 και 4,6 φορές (εύρος 1,7 έως 6,4 φορές), αντίστοιχα. Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 400 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης κατά 1,6 και 6,2 φορές (εύρος 1,6 έως 7,6 φορές), αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις της ποσακοναζόλης αύξησαν τη  $C_{max}$  και την AUC της πόσιμης μιδαζολάμης (2 mg εφάπαξ από στόματος δόση) κατά 2,2 και 4,5 φορές, αντίστοιχα. Επιπλέον, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg ή 400 mg) παρέτεινε τον μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης από περίπου 3-4 ώρες σε 8-10 ώρες κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης.

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής, συνιστάται να εξετάζονται προσαρμογές της δόσης όταν η ποσακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη που μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη)*

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα που σχετίζεται με τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

#### *Διγοξίνη*

Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στα επίπεδα διγοξίνης. Συνεπώς, η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα διγοξίνης χρειάζεται να παρακολουθούνται όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με ποσακοναζόλη.

#### *Σουλφονουλορίες*

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν γλιπιζίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ποσακοναζόλη. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ποσακοναζόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί σαφώς του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Η ποσακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποσακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει διερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να τερματίζεται με την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

### Γονιμότητα

Η ποσακοναζόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων σε δόσεις μέχρι 180 mg/kg (3,4 φορές το δισκίο των 300 mg με βάση τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ασθενών) ή των θηλυκών επίμυων σε μία δόση μέχρι 45 mg/kg (2,6 φορές το δισκίο των 300 mg με βάση τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ασθενών). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να αξιολογεί την επίδραση της ποσακοναζόλης στη γονιμότητα σε ανθρώπους.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Καθώς έχουν αναφερθεί συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη, υπνηλία κλπ.) με τη χρήση ποσακοναζόλης, οι οποίες μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την οδήγηση/τον χειρισμό μηχανημάτων, είναι απαραίτητο να δίνεται προσοχή.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Τα δεδομένα ασφάλειας προέρχονται κυρίως από μελέτες με το πόσιμο εναιώρημα.

Η φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου διερευνήθηκε σε ασθενείς με ΟΜΛ και ΜΔΣ και σε εκείνους μετά από HSCT με ή σε κίνδυνο για Αντίδραση Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή (ΑΜεΞ) μόνο. Η μέγιστη διάρκεια της έκθεσης στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν μικρότερη από ότι με το πόσιμο εναιώρημα. Η έκθεση στο πλάσμα που προέκυψε από τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν υψηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με το πόσιμο εναιώρημα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

#### *Δισκία ποσακοναζόλης*

Η ασφάλεια των δισκίων ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 230 ασθενείς ενταγμένους στην πιλοτική κλινική μελέτη. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μη συγκριτική δοκιμή φαρμακοκινητικής και ασφάλειας δισκίων ποσακοναζόλης, όταν αυτή χορηγείται ως αντιμυκητιασική προφύλαξη. Οι ασθενείς ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, με υποκείμενες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης αιματολογικής κακοήθειας, ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία, ΑΜεΞ και μετά από HSCT. Χορηγήθηκε θεραπεία με ποσακοναζόλη για διάμεση διάρκεια 28 ημερών. Είκοσι ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 200 mg και 210 ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 300 mg (έπειτα από δοσολογία δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1 σε κάθε κούρτη).

#### *Ασφάλεια των δισκίων και του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης*

Η ασφάλεια του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε > 2.400 ασθενείς και υγιείς εθελοντές ενταγμένους σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλάμβαναν ναυτία, έμετο, διάρροια, πυρεξία και αυξημένη χολερυθρίνη.

Η ασφάλεια του δισκίου ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 336 ασθενείς και υγιείς εθελοντές ενταγμένους σε κλινικές δοκιμές. Το προφίλ ασφάλειας των δισκίων ήταν παρόμοιο με εκείνο του πόσιμου εναιωρήματος.

### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Εντός των κατηγοριών/οργανικών συστημάτων, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία\*

<p><b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b></p> <p>Συχνή:</p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>ουδετεροπενία</p> <p>θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, έμφρακτο του σπληνός</p> <p>συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, θρομβοπάθεια, αιμορραγία</p>
<p><b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b></p> <p>Όχι συχνή:</p> <p>Σπάνια:</p>	<p>αλλεργική αντίδραση</p> <p>αντίδραση υπερευαισθησίας</p>
<p><b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b></p> <p>Σπάνιες:</p> <p>Μη γνωστές:</p>	<p>επινεφριδιακή ανεπάρκεια, γοναδοτροπίνη αίματος μειωμένη</p> <p>ψευδοαλδοστερονισμός</p>
<p><b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b></p> <p>Συχνές:</p> <p>Όχι συχνές:</p>	<p>ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία</p> <p>υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία</p>
<p><b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b></p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>ανώμαλα όνειρα, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή ύπνου</p> <p>ψυχωσική διαταραχή, κατάθλιψη</p>
<p><b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b></p> <p>Συχνές:</p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>παραισθησία, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, δυσγευσία</p> <p>σπασμοί, νευροπάθεια, υπαισθησία, τρόμος, αφασία, αϋπνία</p> <p>αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή</p>
<p><b>Οφθαλμικές διαταραχές</b></p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>θαμπή όραση, φωτοφοβία, οπτική οξύτητα μειωμένη</p> <p>διπλωπία, σκότωμα</p>
<p><b>Διαταραχή του ωτός και του λαβυρίνθου</b></p> <p>Σπάνια:</p>	<p>έκπτωση της ακουστικής οξύτητας</p>
<p><b>Καρδιακές διαταραχές</b></p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT<sup>s</sup>, ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό<sup>s</sup>, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία</p> <p>κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, αιφνίδιος θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου</p>
<p><b>Αγγειακές διαταραχές</b></p> <p>Συχνές:</p> <p>Όχι συχνές:</p> <p>Σπάνιες:</p>	<p>υπέρταση</p> <p>υπόταση, αγγειίτιδα</p> <p>πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση</p>



<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, ρινική συμφόρηση, πλευριτικός πόνος, ταχύπνοια πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονία, πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b> Πολύ συχνή: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	ναυτία έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ορθοπρωκτική δυσφορία παγκρεατίτιδα, διάταση της κοιλίας, εντερίτιδα, επιγαστρική δυσφορία, ερυγή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οίδημα στόματος αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεός
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες (ALT αυξημένη, AST αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, GGT αυξημένη) ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατομεγαλία, χολόσταση, ηπατική τοξικότητα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα χολοστατική, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατική ευαισθησία, αστηριξία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	εξάνθημα, κνησμός εξέλκωση του στόματος, αλωπεκία, δερματίτιδα, ερύθημα, πετέχειες σύνδρομο Stevens Johnson, φλυκταινώδες εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> Όχι συχνές:	οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυοσκελετικός πόνος, άλγος στα άκρα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη νεφρική σωληναριακή οξέωση, διάμεση νεφρίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b> Όχι συχνή: Σπάνια:	διαταραχές εμμήνου ρύσης μαστοδυνία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	πυρεξία (πυρετός), εξασθένιση, κόπωση οίδημα, άλγος, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, δυσανεξία φαρμάκου, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή βλεννογόνου οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> Όχι συχνή:	μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου, φωσφόρος αίματος μειωμένος, ακτινογραφία θώρακα μη φυσιολογική

\* Με βάση ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούμενες με το πόσιμο εναιώρημα, τα γαστροανθεκτικά δισκία και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

§ Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική κάκωση με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία από την υπερδοσολογία δισκίων ποσακοναζόλης.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έως 1.600 mg/ημέρα δεν παρουσίασαν διαφορετικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Τυχαία υπερδοσολογία παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε 1.200 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης δύο φορές ημερησίως επί 3 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον ερευνητή.

Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλυση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ποσακοναζόλη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποστηρικτικής φροντίδας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης, κωδικός ATC: J02AC04.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ποσακοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο λανοστερόλη 14α-απομεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης.

#### Μικροβιολογία

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών: είδη *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), είδη *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* και είδη *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* και *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένα ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης έναντι αυτών των αιτιολογικών παραγόντων.

#### Αντοχή

Έχουν ταυτοποιηθεί κλινικά απομονωθέντα στελέχη με μειωμένη ευπάθεια στην ποσακοναζόλη. Ο κύριος μηχανισμός ανθεκτικότητας είναι η απόκτηση υποκατάστατων στην πρωτεΐνη-στόχο, CYP51.

### Επιδημιολογικές Τιμές Αποκοπής (τιμές ECOFF) για τα είδη *Aspergillus*

Οι τιμές ECOFF για την ποσακοναζόλη, με βάση τις οποίες διακρίνεται ο πληθυσμός άγριου τύπου από απομονωθέντα στελέχη με επίκτητη αντοχή, έχουν καθοριστεί με τη μεθοδολογία EUCAST.

Τιμές ECOFF κατά EUCAST:

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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για τα είδη *Aspergillus*. Οι τιμές ECOFF δεν είναι ισοδύναμες με τα κλινικά όρια ευαισθησίας.

### Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST για την ποσακοναζόλη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Candida*.

### Συνδυασμός με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες

Η χρήση συνδυασμού αντιμυκητιασικών θεραπειών δεν θα πρέπει να μειώνει την αποτελεσματικότητα ούτε της ποσακοναζόλης ούτε των άλλων θεραπειών, ωστόσο δεν υπάρχει προς το παρόν καμία κλινική απόδειξη ότι η θεραπεία συνδυασμού θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

### Κλινική εμπειρία

#### Περίληψη της συμπληρωματικής μελέτης δισκίου ποσακοναζόλης

Η Μελέτη 5615 ήταν μια μη συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθούν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του δισκίου ποσακοναζόλης. Η Μελέτη 5615 διεξάχθηκε σε έναν παρόμοιο πληθυσμό ασθενών με εκείνον που είχε προηγουμένως μελετηθεί στα πλαίσια του πιλοτικού κλινικού προγράμματος του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και ασφάλειας από τη Μελέτη 5615 συμπλήρωσαν τα υπάρχοντα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων δεδομένων αποτελεσματικότητας) από το πόσιμο εναιώρημα.

Ο πληθυσμός των ατόμων περιλάμβανε: 1) ασθενείς με ΟΜΛ ή ΜΔΣ που είχαν πρόσφατα λάβει χημειοθεραπεία και είχαν αναπτύξει ή αναμένονταν να αναπτύξουν σημαντική ουδετεροπενία ή 2) ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT και λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ΑΜΕΞ. Αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικές δοσολογικές ομάδες: 200 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 200 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Τμήμα 1Α) και 300 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 300 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Τμήμα 1Β και Τμήμα 2).

Συλλέχθηκαν διαδοχικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δείγματα την Ημέρα 1 και στη σταθεροποιημένη κατάσταση την Ημέρα 8 για όλα τα άτομα του Τμήματος 1 και για ένα υποσύνολο των ατόμων του Τμήματος 2. Επιπλέον, συλλέχθηκαν σποραδικά ΦΚ δείγματα σε αρκετές ημέρες κατά τη διάρκεια της σταθεροποιημένης κατάστασης πριν την επόμενη δόση ( $C_{min}$ ) για έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων. Με βάση τις μέσες συγκεντρώσεις  $C_{min}$ , ήταν δυνατό να υπολογιστεί μια προβλεπόμενη μέση συγκέντρωση ( $C_{av}$ ) για 186 άτομα που έλαβαν δόση 300 mg. Η ΦΚ ανάλυση της  $C_{av}$  σε ασθενείς έδειξε ότι 81 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με τη δόση των 300 mg εφάπαξ

ημερησίως πέτυχαν μια μέση προβλεπόμενη Cav στη σταθεροποιημένη κατάσταση μεταξύ 500-2.500 ng/mL. Ένα άτομο (<1 %) είχε προβλεπόμενη Cav κάτω των 500 ng/mL και 19 % των ατόμων είχαν προβλεπόμενη Cav άνω των 2.500 ng/mL. Τα άτομα πέτυχαν μια μέση προβλεπόμενη Cav στη σταθεροποιημένη κατάσταση ίση προς 1.970 ng/mL.

Στον Πίνακα 3 παρατίθεται σύγκριση της έκθεσης (Cav) μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης και πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς, απεικονιζόμενη ως ανάλυση ανά τεταρτημόριο. Οι εκθέσεις μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης είναι γενικά υψηλότερες από, αλλά επικαλυπτόμενες με τις εκθέσεις μετά από τη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης.

**Πίνακας 3.** Ανάλυση Cav ανά τεταρτημόριο των πιλοτικών μελετών σε ασθενείς με δισκία και πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης

	Δισκίο ποσακοναζόλης	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης		
	Προφύλαξη από ΟΜΑ και HSCT Μελέτη 5615	Προφύλαξη από ΑΜεΞ Μελέτη 316	Προφύλαξη από Ουδετεροπενία Μελέτη 1899	Θεραπεία - Διηθητική Ασπεργίλλωση Μελέτη 0041
	300 mg εφάπαξ ημερησίως (Ημέρα 1 300 mg δύο φορές ημερησίως)*	200 mg τρεις φορές ημερησίως	200 mg τρεις φορές ημερησίως	200 mg τέσσερις φορές ημερησίως (νοσηλεύόμενοι) έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως
<b>Τεταρτημόριο</b>	<b>Εύρος pCav (ng/mL)</b>	<b>Εύρος Cav (ng/mL)</b>	<b>Εύρος Cav (ng/mL)</b>	<b>Εύρος Cav (ng/mL)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2.304 – 9.523	1.563 - 3.650	734 - 2.200	877 – 2.010
pCav: προβλεπόμενη Cav Cav = η μέση συγκέντρωση όταν μετράται στη σταθεροποιημένη κατάσταση *20 ασθενείς έλαβαν 200 mg εφάπαξ ημερησίως (Ημέρα 1 200 mg δύο φορές ημερησίως)				

Περίληψη των μελετών πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης:

*Διηθητική ασπεργίλλωση*

Το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις αξιολογήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β (συμπεριλαμβανομένων των λιποσωμιακών φαρμακοτεχνικών μορφών) ή στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς που ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μια μη συγκριτική δοκιμή θεραπείας διάσωσης (Μελέτη 0041). Οι κλινικές εκβάσεις συγκρίθηκαν με εκείνα από μια εξωτερική ομάδα ελέγχου που προήλθαν από μια αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 86 ασθενείς που έλαβαν διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως κατά το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που έλαβαν ποσακοναζόλη. Τα περισσότερα από τα περιστατικά ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικά σε προγενέστερη θεραπεία, τόσο στην ομάδα ποσακοναζόλης (88 %) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79 %). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, παρατηρήθηκε επιτυχημένη ανταπόκριση (πλήρης ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας στο 42 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με το 26 % της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, αυτή δεν ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή.

**Πίνακας 4.** Συνολική αποτελεσματικότητα του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση σε σύγκριση με μια εξωτερική ομάδα ελέγχου

	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Εξωτερική ομάδα ελέγχου
Συνολική Ανταπόκριση	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Επιτυχία ανά Είδος</b> Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα είδη <i>Aspergillus</i> <sup>2</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### Είδη *Fusarium*

11 από τους 24 ασθενείς που είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών που ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμφοτερικίνη Β ή στην ιτρακοναζόλη, επτά ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες.

#### Χρωμοβλαστομυκητίαση/Μυκήτωμα

9 από τους 11 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 268 ημερών και έως 377 ημέρες. Πέντε από αυτούς τους ασθενείς είχαν χρωμοβλαστομυκητίαση οφειλόμενη σε *Fonsecaea pedrosoi* και 4 είχαν μυκήτωμα, οφειλόμενο κυρίως σε είδη *Madurella*.

#### Κοκκιδιοειδομυκητίαση

11 από τους 16 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία (στο τέλος της θεραπείας πλήρης ή μερική υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων που ήταν παρόντα πριν την έναρξη) με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 296 ημερών και έως 460 ημέρες.

#### Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις (ΔΜΛ) (Μελέτες 316 και 1899)

Διεξάχθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προφύλαξης μεταξύ ασθενών σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Η Μελέτη 316 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι καψακίων φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) σε δέκτες αλλογενών μοσχευμάτων αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων με αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (ΑΜΕΞ). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 16 εβδομάδες μετά από την τυχαιοποίηση, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη δόση έως τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης + 7 ημέρες). Η πλειονότητα (377/600, [63 %]) των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν είχαν Οξεία Βαθμού 2 ή 3 ή χρόνια εκτεταμένη (195/600, [32,5 %]) ΑΜΕΞ στην έναρξη της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μια τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως)

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο κοινά είδη ή άγνωστα είδη

σε ουδετεροπενικούς ασθενείς που λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72 %]) ήταν η νεοδιαγνωσμένη οξεία μυελογενής λευχαιμία. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 29 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 25 ημέρες για τη φλουκοναζόλη/ιτρακοναζόλη.

Και στις δύο μελέτες προφύλαξης, η ασπεργίλλωση ήταν η πιο συχνή νεοεμφανιζόμενη λοίμωξη. Βλ. Πίνακα 5 και 6 για τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες. Υπήρχαν λιγότερες νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις από *Aspergillus* σε ασθενείς που λάμβαναν προφύλαξη με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.

**Πίνακας 5.** Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>	Τιμή-P
<b>Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ</b>			
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>β</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>ε</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>δ</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

**Πίνακας 6.** Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>
<b>Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργίλλωση</b>		
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>β</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>ε</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>δ</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Στη Μελέτη 1899, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στη θνησιμότητα κάθε αιτίου, υπέρ της ποσακοναζόλης [POS 49/304 (16 %) έναντι FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, η πιθανότητα επιβίωσης έως την ημέρα 100 μετά από την τυχαιοποίηση ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους δέκτες ποσακοναζόλης. Αυτό το όφελος επιβίωσης φάνηκε όταν η ανάλυση έλαβε υπόψη όλα τα αίτια θανάτου (P= 0,0354), καθώς και τους σχετιζόμενους με ΔΜΛ θανάτους (P = 0,0209).

Στη Μελέτη 316, η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια (POS 25 %, FLU 28 %), ωστόσο η αναλογία των σχετιζόμενων με ΔΜΛ θανάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα POS (4/301) σε σύγκριση με την ομάδα FLU (12/299, P= 0,0413).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Δεκαέξι ασθενείς ηλικίας 8-17 ετών έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε μια μελέτη για διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε 16 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας εμφανίζεται να είναι παρόμοιο με ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.

Επιπλέον, δώδεκα ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έλαβαν πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 600 mg/ημέρα για προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτες 316 και 1899). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ηλικίας < 18 ετών εμφανίζεται παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 10 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το φαρμακοκινητικό προφίλ εμφανίζεται να είναι παρόμοιο με ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πολλαπλά, συμβατά σε χρόνο ΗΚΓ που συλλέχθηκαν σε μια περίοδο 12 ωρών, λήφθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως με γεύματα υψηλά σε λιπαρά) από 173 υγιείς άρρηνες και θήλειες εθελοντές ηλικίας 18 έως

85 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στο μέσο διάστημα QTc (Fridericia) από την έναρξη της θεραπείας.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν διαιρεμένης με τη MIC (AUC/MIC) και των κλινικών εκβάσεων. Η κρίσιμη αναλογία για τα άτομα με λοιμώξεις από *Aspergillus* ήταν ~200. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιχειρηθεί να διασφαλιστεί ότι θα επιτευχθούν τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με λοίμωξη από *Aspergillus* (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2 στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα).

### Απορρόφηση

Τα δισκία ποσακοναζόλης απορροφώνται με έναν διάμεσο  $T_{max}$  4 έως 5 ωρών και επιδεικνύουν φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη δόση έπειτα από εφάπαξ και πολλαπλή χορήγηση δόσης έως 300 mg.

Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσης των 300 mg δισκίων ποσακοναζόλης, μετά από ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά σε υγιείς εθελοντές, η  $AUC_{0-72 \text{ ώρες}}$  και η  $C_{max}$  ήταν υψηλότερες σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό κατάσταση νηστείας (51 % και 16 % για την  $AUC_{0-72 \text{ ώρες}}$  και τη  $C_{max}$  αντίστοιχα).

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου σε μερικούς ασθενείς. Η αιτία για αυτήν την εξάρτηση από τον χρόνο δεν είναι πλήρως κατανοητή.

### Κατανομή

Η ποσακοναζόλη, έπειτα από χορήγηση του δισκίου, έχει μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής ίσο προς 394 L (42 %), κυμαινόμενο μεταξύ 294-583 L, μεταξύ των μελετών σε υγιείς εθελοντές.

Η ποσακοναζόλη δεσμεύεται ισχυρά από πρωτεΐνες (> 98 %), κυρίως από την αλβουμίνη του ορού.

### Βιομετασχηματισμός

Η ποσακοναζόλη δεν έχει κάποιον κύριο κυκλοφορούντα μεταβολίτη και οι συγκεντρώσεις της είναι απίθανο να μεταβληθούν από αναστολείς των ενζύμων του CYP450. Από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, η πλειονότητα είναι συζευγμένα γλυκουρονίδια της ποσακοναζόλης με μικρές μόνο παρατηρούμενες ποσότητες οξειδωτικών (επαγόμενων από το CYP450) μεταβολιτών. Οι απεκκριθέντες μεταβολίτες στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοιχούν περίπου στο 17 % της χορηγηθείσας ραδιοσημασμένης δόσης.

### Αποβολή

Η ποσακοναζόλη, έπειτα από χορήγηση των δισκίων, αποβάλλεται αργά με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) 29 ωρών (εύρος 26 έως 31 ώρες) και μέση φαινομενική κάθαρση κυμαινόμενη από 7,5 έως 11 L/hr. Μετά από τη χορήγηση  $^{14}C$ -ποσακοναζόλης, η ραδιενέργεια ανακτήθηκε κυρίως από τα κόπρανα (77 % της ραδιοσημασμένης δόσης) με το κύριο συστατικό να είναι η μητρική ένωση (66 % της ραδιοσημασμένης δόσης). Η νεφρική κάθαρση είναι μια δευτερεύουσα οδός αποβολής, με 14 % της ραδιοσημασμένης δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα (< 0,2 % της ραδιοσημασμένης δόσης είναι η μητρική ένωση). Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται έως την Ημέρα 6 με τη δόση των 300 mg (εφάπαξ ημερησίως έπειτα από δόση εφόδου δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1).

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

#### Παιδιά (< 18 ετών)

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Η φαρμακοκινητική του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Έπειτα από τη χορήγηση 800 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης ανά ημέρα ως



διαμερισμένη δόση για τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, η μέση ελάχιστη τιμή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα από 12 ασθενείς ηλικίας 8 - 17 ετών (776 ng/mL) ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις από 194 ασθενείς ηλικίας 18 - 64 ετών (817 ng/mL). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών. Παρόμοια, στις μελέτες προφύλαξης, η μέση συγκέντρωση ποσακοναζόλης (Cav) στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ δέκα εφήβων (ηλικίας 13-17 ετών) με τη Cav που επιτεύχθηκε σε ενήλικες (ηλικίας  $\geq$  18 ετών).

#### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική των δισκίων ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική των δισκίων ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε νεαρά και ηλικιωμένα άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των γηριατρικών ασθενών και των νεαρότερων ασθενών. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας για τους γηριατρικούς ασθενείς.

#### *Φυλή*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Υπήρξε μια μικρή μείωση (16 %) στην AUC και τη  $C_{max}$  του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στα Μαύρα άτομα σε σύγκριση με τα Καυκάσια άτομα. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης μεταξύ των Μαύρων και των Καυκάσιων ατόμων ήταν παρόμοιο.

#### *Σωματικό βάρος*

Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση με μια μορφή από στόματος δισκίου υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg μπορεί να έχουν χαμηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη. Συνεπώς, προτείνεται οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων.

Οι ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που λαμβάνουν ποσακοναζόλη έπειτα από HSCT, οι οποίοι έχουν χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg), είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, δεν υπήρξε επίδραση της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=6,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), η AUC της ποσακοναζόλης ήταν εξαιρετικά μεταβλητή [ $> 96$  % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] σε σύγκριση με άλλες νεφρικές ομάδες [ $< 40$  % CV]. Ωστόσο, καθώς η ποσακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τους νεφρούς, δεν αναμένεται επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλυση.

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για τα δισκία ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με τα δισκία ποσακοναζόλης.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 400 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A), μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ή σοβαρή (Child-Pugh Τάξη C) ηπατική δυσλειτουργία (έξι ανά ομάδα), η μέση AUC ήταν 1,3 έως 1,6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη για αντίστοιχα άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν προσδιορίστηκαν μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι υπάρχει μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε μη δεσμευμένη ποσακοναζόλη από την παρατηρούμενη αύξηση κατά 60 % στη συνολική AUC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ( $t^{1/2}$ ) παρατάθηκε από περίπου

27 ώρες σε ~43 ώρες στις αντίστοιχες ομάδες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για τα δισκία ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με τα δισκία ποσακοναζόλης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, επιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών εμφανίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης με ποσακοναζόλη. Επιδράσεις επινεφριδιακής καταστολής παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση εμφανίστηκε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις για  $\geq 3$  μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν δόσεις για ένα έτος. Σε δωδεκάμηνες μελέτες νευροτοξικότητας σε σκύλους και πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν λειτουργικές επιδράσεις στα κεντρικά ή περιφερικά νευρικά συστήματα σε συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση, που είχε ως αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυνελίδων, παρατηρήθηκε στη διητή μελέτη σε επίμυες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά της πιθανότητας για λειτουργικές μεταβολές σε ανθρώπους.

Δεν εμφανίστηκαν επιδράσεις στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT και QTc, σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8,5 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Η ηγωκαρδιογραφία δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες σε συστηματική έκθεση 2,1 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που επιτεύχθηκε θεραπευτικά. Εμφανίστηκαν αυξημένες συστολικές και αρτηριακές πιέσεις (έως 29 mm-Hg) σε επίμυες και πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 2,1 φορές και 8,5 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Διεξάχθηκαν μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμυες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, η ποσακοναζόλη προκάλεσε σκελετικές μεταβολές και δυσπλασίες, δυστοκία, αύξησε τη διάρκεια της κύησης, μείωσε το μέσο μέγεθος του νεογνού και τη μεταγεννητική βιωσιμότητα. Στα κουνέλια, η ποσακοναζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις. Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν ότι οφείλονται στην επίδραση της θεραπείας στη στεροειδογένεση.

Η ποσακοναζόλη δεν ήταν γονοτοξική σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Μελέτες καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Πυριτίου οξείδιο οδοντικού τύπου  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου  
πολυβινυλαλκοόλη  
πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
τιτανίου διοξείδιο (E171)  
τάλκης  
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil 100 mg είναι συσκευασμένα σε μία κυψέλη από στρώσεις PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου με επικάλυψη αλουμινίου τύπου push-through.

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil είναι συσκευασμένα σε μία κυψέλη σε κουτιά των 24 (2x12) ή των 96 (8x12) δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Οκτωβρίου 2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Noxafil 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ποσακοναζόλης.

Κάθε mL περιέχει 18 mg ποσακοναζόλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 462 mg (20 mmol) νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6.680 mg κυκλοδεξτρίνης (ως Νατριούχο Σουλφοβουτυλαιθερο β-κυκλοδεξτρίνη (SBECD)).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Φουζαρίωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην αμφοτερικίνη Β,
- Χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκήτωμα σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην ιτρακοναζόλη,
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β, την ιτρακοναζόλη ή την φλουκοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως πρόοδος της λοίμωξης ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 7 ημερών από προγενέστερες θεραπευτικές δόσεις αποτελεσματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις στους ακόλουθους ασθενείς:

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση για οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη ουδετεροπενία και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων,
- Δέκτες μεταμόσχευσης αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) οι οποίοι υποβάλλονται σε υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής για αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (ΑΜΕΞ) και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Noxafil πόσιμο εναιώρημα σχετικά με τη χρήση στην καντιντίαση του στοματοφάρυγγα.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση μυκητιασικών λοιμώξεων ή στην υποστηρικτική αγωγή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους η ποσακοναζόλη ενδείκνυται ως προφύλαξη.

##### Δοσολογία

Το Noxafil είναι επίσης διαθέσιμο για χορήγηση από στόματος (Noxafil 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία και 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα). Συνιστάται αλλαγή σε χορήγηση από στόματος από τη στιγμή που θα το επιτρέψει η κατάσταση των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη δόση εμφανίζεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Συνιστώμενη δόση σύμφωνα με την ένδειξη

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2)
Ανθεκτικές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (ΔΜΛ)/ασθενείς με ΔΜΛ δυσανεκτικοί στη θεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής	Δόση εφόδου των 300 mg Noxafil δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg μία φορά ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκειμένης νόσου, στην ανάνηψη από την ανοσοκαταστολή και στην κλινική ανταπόκριση.
Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις	Δόση εφόδου των 300 mg Noxafil δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg μία φορά ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από την ουδετεροπενία ή την ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με ΟΜΛ ή ΜΔΣ, η προφύλαξη με Noxafil θα πρέπει να αρχίζει αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων αυξηθεί σε πάνω από 500 κύτταρα ανά mm <sup>3</sup> .

Το Noxafil θα πρέπει να χορηγείται μέσω μίας κεντρικής φλεβικής γραμμής, συμπεριλαμβανομένου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερικά εισαγόμενου κεντρικού καθετήρα (Peripherally Inserted Central Catheter, PICC), με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα περίπου 90 λεπτών. Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν θα πρέπει να δίνεται με χορήγηση εφόδου (bolus). Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, μία εφάπαξ έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα. Όταν χορηγείται μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε χρονικό διάστημα περίπου 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 4.8 και 6.6).

##### Ειδικοί πληθυσμοί

###### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min), αναμένεται να λάβει χώρα συσσώρευση του φορέα της ενδοφλέβιας μορφής, της νατριούχου σουλφοβουτυλαιθερο β-κυκλοδεξτρίνης (Betadex Sulfobutyl Ether Sodium, SBECD). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι από στόματος μορφές του Noxafil, εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση του Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης C κατά Child-Pugh χρόνιας ηπατοπάθειας) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης, υποδεικνύουν αύξηση στην έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά δεν υποδηλώνουν ότι είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται να δίνεται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, εξαιτίας προκλινικών ανησυχιών για την ασφάλεια (βλ. παράγραφο 5.3).

### Τρόπος χορήγησης

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρειάζεται αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6) πριν τη χορήγηση. Το Noxafil θα πρέπει να χορηγείται μέσω μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής, συμπεριλαμβανομένου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερικά εισαγόμενου κεντρικού καθετήρα (PICC), με αργή ενδοφλέβια (IV) έγχυση σε χρονικό διάστημα περίπου 90 λεπτών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν θα πρέπει να δίνεται με χορήγηση εφόδου (bolus).

Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, μία εφάπαξ έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα. Όταν χορηγείται μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε χρονικό διάστημα περίπου 30 λεπτών ώστε να μειωθεί η πιθανότητα αντιδράσεων της θέσης έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη, αφού αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Υπερευαισθησία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποσακοναζόλη και σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Noxafil συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

### Ηπατική τοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. αυξήσεις των ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και/ή κλινικής ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας και σε μερικά περιστατικά αυτές οι δοκιμασίες ομαλοποιήθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σπάνια, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις με θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η ποσακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της πιθανότητας τα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα να είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Παρακολούθηση ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της μεταβλητότητας στην έκθεση, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Noxafil πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η διαχείριση του ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ιδιαίτερα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και της χολερυθρίνης). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Noxafil, εάν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι σύμφωνα με την ανάπτυξη ηπατοπάθειας.

### Παράταση του QTc

Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετιστεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Το Noxafil δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Το Noxafil θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα υπό την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν στα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται όπως απαιτείται, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

Σε ασθενείς, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ), μετά από τη χορήγηση πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, είναι κατά 4 φορές αυξημένες σε σύγκριση με τη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος. Δεν μπορεί να αποκλειστεί αυξημένη επίδραση στο διάστημα QTc. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε τέτοιες περιπτώσεις όπου η ποσακοναζόλη χορηγείται περιφερικά, καθώς ο συνιστώμενος χρόνος έγχυσης των 30 λεπτών μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τη  $C_{max}$ .

### Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

Η ποσακοναζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό συγκεκριμένες περιστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

### Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής και πιθανής αναπνευστικής καταστολής, η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με οποιοδήποτε βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι



σαφώς αναγκαία. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τοξικότητα Βινκριστίνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, με τη βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανόμενων των επιληπτικών κρίσεων, της περιφερικής νευροπάθειας, του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και του παραλυτικού ειλεού. Τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη), συγκεκριμένα αντισπασμωδικά (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) και εφραβιρένζη

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά σε συνδυασμό με τα παραπάνω, συνεπώς ταυτόχρονη χρήση με ποσακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Έκθεση στο πλάσμα

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση ενδοφλέβιου πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, είναι γενικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης. Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση ποσακοναζόλης, μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα ασφάλειας σε υψηλότερα επίπεδα έκθεσης, που επιτυγχάνονται με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, είναι επί του παρόντος περιορισμένα.

#### Θρομβοεμβολικά συμβάματα

Θρομβοεμβολικά συμβάματα έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανός κίνδυνος για το ενδοφλέβιο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Παρατηρήθηκε θρομβοφλεβίτιδα σε κλινικές δοκιμές. Απαιτείται προσοχή σχετικά με οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3).

#### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 462 mg (20 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 23 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος ισοδυναμεί με το 46% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης του ΠΟΥ για το νάτριο.

Το Noxafil 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει «υψηλό» νάτριο. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι.

#### Κυκλοδεξτρίνη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 6.680 mg κυκλοδεξτρίνης ανά φιαλίδιο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι ακόλουθες πληροφορίες προήλθαν από δεδομένα με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης ή με την πρώιμη μορφή του δισκίου. Όλες οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης, εκτός εκείνων που επηρεάζουν την απορρόφηση της ποσακοναζόλης (μέσω του pH και της κινητικότητας του στομάχου), θεωρούνται σημαντικές και για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ποσακοναζόλη

Η ποσακοναζόλη μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδίωσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UDP) (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα *in vitro* υπόστρωμα για την εκροή με p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp).

Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, συγκεκριμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, αντίστοιχα.

#### *Ριφαμπουτίνη*

Η ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  (μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα) και την AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου) της ποσακοναζόλης στο 57 % και 51 %, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου. Βλ. επίσης παρακάτω αναφορικά με την επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της ριφαμπουτίνης στο πλάσμα.

#### *Εφαβιρένζη*

Η εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 45 % και 50 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και εφαβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

#### *Φοσαμπρεναβίρη*

Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ποσακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται στενή παρακολούθηση για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων φοσαμπρεναβίρης (700 mg δύο φορές ημερησίως x 10 ημέρες) προκάλεσε μείωση των  $C_{max}$  και AUC του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg εφάπαξ ημερησίως την 1<sup>η</sup> ημέρα, 200 mg δύο φορές ημερησίως τη 2<sup>η</sup> ημέρα, έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως x 8 Ημέρες) κατά 21 % και 23 %, αντίστοιχα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της φοσαμπρεναβίρης, όταν η φοσαμπρεναβίρη χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη, είναι άγνωστη.

#### *Φαινυτοΐνη*

Η φαινυτοΐνη (200 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 41 % και 50 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φαινυτοΐνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

#### Επίδρασεις της ποσακοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ποσακοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4, όπως φαίνεται από τα παρακάτω παραδείγματα των επιδράσεων στο τακρόλιμους, το σιρόλιμους, την αταζαναβίρη και τη μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλέβια και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί. Εάν η ποσακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από στόματος και για τα οποία μια αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να συσχετίζεται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

#### *Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη και κινιδίνη (υποστρώματα του CYP3A4)*

Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, σισαπρίδης, πιμοζίδης, αλοφαντρίνης ή κινιδίνης αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα, που οδηγεί σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα (εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη), που μπορεί να οδηγήσει σε εργοτισμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη)*

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη, καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετιστεί με τη ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αλκαλοειδή της βίνκας*

Τα περισσότερα από τα αλκαλοειδή της βίνκας (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης της ποσακοναζόλης, με βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4). Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της βίνκας στο πλάσμα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας.

#### *Ριφαμπουτίνη*

Μετά την από στόματος χορήγηση, η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ριφαμπουτίνης κατά 31 % και 72 %, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. επίσης παραπάνω αναφορικά με την επίδραση της ριφαμπουτίνης στα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα). Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα).

#### *Σιρόλιμους*

Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές) αντίστοιχα, σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στο σιρόλιμους στους ασθενείς είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι μεταβλητή λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με σιρόλιμους δεν συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό. Εάν θεωρηθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναπόφευκτη, τότε συνιστάται η δόση του σιρόλιμους να μειωθεί σημαντικά κατά την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, με τις δόσεις σιρόλιμους να προσαρμόζονται ανάλογα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ της ελάχιστης τιμής της συγκέντρωσης του σιρόλιμους και της AUC μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Ως αποτέλεσμα, οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους που εμπίπτουν μέσα στο σύνηθες θεραπευτικό εύρος μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Συνεπώς, θα πρέπει να στοχεύονται οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων που εμπίπτουν στο ανώτερο τμήμα του συνήθους θεραπευτικού εύρους και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στα κλινικά σημεία και συμπτώματα, στις εργαστηριακές παραμέτρους και στις βιοψίες του ιστού.

### *Κυκλοσπορίνη*

Σε ασθενείς με καρδιακό μόσχευμα σε σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 200 mg μία φορά ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, απαιτώντας μειώσεις της δόσης. Περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κυκλοσπορίνης, που είχαν ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και μίας θανατηφόρας περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στα τρία τέταρτα περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

### *Τακρόλιμους*

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC του τακρόλιμους (0,05 mg/kg σωματικού βάρους εφάπαξ δόση) κατά 121 % και 358 %, αντίστοιχα. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, που είχαν ως αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή διακοπή της ποσακοναζόλης, αναφέρθηκαν σε μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τακρόλιμους, η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στο ένα τρίτο περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της ποσακοναζόλης, και η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

### *Αναστολείς της HIV πρωτεάσης*

Καθώς οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης είναι υποστρώματα του CYP3A4, αναμένεται ότι η ποσακοναζόλη θα αυξήσει τα επίπεδα αυτών των αντιρετροϊκών παραγόντων στο πλάσμα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη (300 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 2,6 φορές και 3,7 φορές (εύρος 1,2 έως 26 φορές), αντίστοιχα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η  $C_{max}$  και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντίστοιχα. Η προσθήκη ποσακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη συν ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη.

### *Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4*

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την έκθεση (AUC) της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,05 mg/kg) κατά 83 %. Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,4 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 1,3 και 4,6 φορές (εύρος 1,7 έως 6,4 φορές), αντίστοιχα. Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 400 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης κατά 1,6 και 6,2 φορές (εύρος 1,6 έως 7,6 φορές), αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις της ποσακοναζόλης αύξησαν τη  $C_{max}$  και την AUC της πόσιμης μιδαζολάμης (2 mg εφάπαξ από στόματος δόση) κατά 2,2 και 4,5 φορές, αντίστοιχα. Επιπλέον, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg ή 400 mg) παρέτεινε τον μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης από περίπου 3-4 ώρες σε 8-10 ώρες κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης.

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής, συνιστάται να εξετάζονται προσαρμογές της δόσης όταν η ποσακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη που μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη)*

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα που σχετίζεται με τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

#### Διγοξίνη

Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στα επίπεδα διγοξίνης. Συνεπώς, η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα διγοξίνης χρειάζεται να παρακολουθούνται όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με ποσακοναζόλη.

#### Σουλφονυλουρίες

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν γλιπιζίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ποσακοναζόλη. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ποσακοναζόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί σαφώς του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Η ποσακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποσακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει διερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να τερματίζεται με την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

#### Γονιμότητα

Η ποσακοναζόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων σε δόσεις μέχρι 180 mg/kg (2,8 φορές η έκθεση που επιτυγχάνεται από μία ενδοφλέβια δόση των 300 mg στον άνθρωπο) ή των θηλυκών επίμυων σε μία δόση μέχρι 45 mg/kg (3,4 φορές η έκθεση που επιτυγχάνεται από μία ενδοφλέβια δόση των 300 mg σε ασθενείς). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να αξιολογεί την επίδραση της ποσακοναζόλης στη γονιμότητα σε ανθρώπους.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Καθώς έχουν αναφερθεί συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ζάλη, υπνηλία κλπ.) με τη χρήση ποσακοναζόλης, οι οποίες μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την οδήγηση/τον χειρισμό μηχανημάτων, είναι απαραίτητο να δίνεται προσοχή.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Τα δεδομένα ασφαλείας προέρχονται κυρίως από μελέτες με το πόσιμο εναιώρημα.

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διερευνήθηκε σε ασθενείς με ΟΜΛ και ΜΔΣ και σε εκείνους μετά από HSCT με ή σε κίνδυνο για ΑΜεΞ μόνο. Η μέγιστη διάρκεια της έκθεσης στο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ήταν μικρότερη από ότι με

το πόσιμο εναιώρημα. Η έκθεση στο πλάσμα που προέκυψε από το διάλυμα προς έγχυση ήταν υψηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με το πόσιμο εναιώρημα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

#### Ασφάλεια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης

Σε αρχικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ποσακοναζόλης, εγγεόμενης σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, σχετίστηκε με 12 % επίπτωση αντιδράσεων της θέσης έγχυσης (4 % επίπτωση θρομβοφλεβίτιδας). Πολλαπλές δόσεις ποσακοναζόλης, χορηγούμενης μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, σχετίστηκαν με θρομβοφλεβίτιδα (60 % επίπτωση). Συνεπώς, σε επακόλουθες μελέτες η ποσακοναζόλη χορηγήθηκε μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Σε περίπτωση που δεν ήταν άμεσα διαθέσιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να λάβουν μία εφάπαξ έγχυση σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα. Χρόνος περιφερικής έγχυσης μεγαλύτερος από 30 λεπτά οδηγεί σε υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων της θέσης έγχυσης και θρομβοφλεβίτιδας.

Η ασφάλεια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 268 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μη συγκριτική δοκιμή φαρμακοκινητικής και ασφάλειας του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, όταν αυτή χορηγείται ως αντιμυκητιασική προφύλαξη (Μελέτη 5520). Έντεκα ασθενείς έλαβαν μία εφάπαξ δόση 200 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, 21 ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 200 mg επί ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 14 ημερών και 237 ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 300 mg επί ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 9 ημερών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας για χορήγηση > 28 ημέρες. Τα δεδομένα ασφάλειας στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένα.

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (>25 %), με έναρξη εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας φάσης χορήγησης ποσακοναζόλης 300 mg εφάπαξ ημερησίως, ήταν η διάρροια (32 %).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (>1 %) που οδήγησε σε διακοπή της δόσης 300 mg εφάπαξ ημερησίως πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, ήταν η ΟΜΛ (1 %).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εντός των κατηγοριών/οργανικών συστημάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2.** Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα που έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία\*

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	ουδετεροπενία
Όχι συχνές:	θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, έμφρακτο του σπληνός
Σπάνιες:	ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, θρομβοπάθεια, αιμορραγία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνή:	αλλεργική αντίδραση
Σπάνια:	αντίδραση υπερευαισθησίας

<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b> Σπάνιες: Μη γνωστές:	επιπεφριδιακή ανεπάρκεια, γοναδοτροπίνη αίματος μειωμένη ψευδοαλδοστερονισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b> Συχνές: Όχι συχνές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	ανώμαλα όνειρα, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή ύπνου ψυχωσική διαταραχή, κατάθλιψη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	παραισθησία, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, δυσγευσία σπασμοί, νευροπάθεια, υπαισθησία, τρόμος, αφασία, αϋπνία αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	θαμπή όραση, φωτοφοβία, οπτική οξύτητα μειωμένη διπλωπία, σκότωμα
<b>Διαταραχή του ωτός και του λαβυρίνθου</b> Σπάνια:	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
<b>Καρδιακές διαταραχές</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT <sup>s</sup> , ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό <sup>s</sup> , αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, αιφνίδιος θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
<b>Αγγειακές διαταραχές</b> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	υπέρταση υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, αγγειίτιδα πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> Όχι συχνές: Σπάνιες:	βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, ρινική συμφόρηση, πλευριτικός πόνος, ταχύπνοια πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονία, πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b> Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	ναυτία έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ορθοπρωκτική δυσφορία παγκρεατίτιδα, διάταση της κοιλίας, εντερίτιδα, επιγαστρική δυσφορία, ερυγή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οίδημα στόματος αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεός

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> Συχνές: Οχι συχνές: Σπάνιες:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες (ALT αυξημένη, AST αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, GGT αυξημένη) ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατομεγαλία, χολόσταση, ηπατική τοξικότητα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα χολοστατική, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατική ευαισθησία, αστηριξία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> Συχνές: Οχι συχνές: Σπάνιες:	εξάνθημα, κνησμός εξέλκωση του στόματος, αλωπεκία, δερματίτιδα, ερύθημα, πετέχειες σύνδρομο Stevens Johnson, φλυκταινώδες εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> Οχι συχνές:	οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυοσκελετικός πόνος, άλγος στα άκρα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b> Οχι συχνές: Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη νεφρική σωληναριακή οξέωση, διάμεση νεφρίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b> Οχι συχνή: Σπάνια:	διαταραχές εμμηνου ρύσης μαστοδυνία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> Συχνές: Οχι συχνές: Σπάνιες:	πυρεξία (πυρετός), εξασθένιση, κόπωση οίδημα, άλγος, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, δυσανεξία φαρμάκου, αίσθηση εκνευρισμού, άλγος της θέσης έγχυσης, φλεβίτιδα της θέσης έγχυσης, θρόμβωση της θέσης έγχυσης, φλεγμονή βλεννογόνου οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> Οχι συχνές:	μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου, φωσφόρος αίματος μειωμένος, ακτινογραφία θώρακα μη φυσιολογική

\* Με βάση ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούμενες με το πόσιμο εναιώρημα, τα γαστροανθεκτικά δισκία και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

§ Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική κάκωση με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να



αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία από την υπερδοσολογία πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έως 1.600 mg/ημέρα δεν παρουσίασαν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Τυχαία υπερδοσολογία παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε 1.200 mg πόσιμο εναιωρήματος ποσακοναζόλης δύο φορές ημερησίως επί 3 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τον ερευνητή.

Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ποσακοναζόλη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποστηρικτικής φροντίδας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης, κωδικός ATC: J02A C04.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ποσακοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο λανοστερόλη 14α-απομεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης.

#### Μικροβιολογία

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών: είδη *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), είδη *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* και είδη *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* και *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένα ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης έναντι αυτών των αιτιολογικών παραγόντων.

#### Ανθεκτικότητα

Έχουν ταυτοποιηθεί κλινικά απομονωθέντα στελέχη με μειωμένη ευπάθεια στην ποσακοναζόλη. Ο κύριος μηχανισμός ανθεκτικότητας είναι η απόκτηση υποκατάστατων στην πρωτεΐνη-στόχο, CYP51.

#### Επιδημιολογικές τιμές Αποκοπής (τιμές ECOFF) για τα είδη *Aspergillus*

Οι τιμές ECOFF για την ποσακοναζόλη, με βάση τις οποίες διακρίνεται ο πληθυσμός άγριου τύπου από απομονωθέντα στελέχη με επίκτητη αντοχή, έχουν καθοριστεί με τη μεθοδολογία EUCAST.

Τιμές ECOFF κατά EUCAST:

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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για τα είδη *Aspergillus*. Οι τιμές ECOFF δεν είναι ισοδύναμες με τα κλινικά όρια ευαισθησίας.

#### Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST για την ποσακοναζόλη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Candida*.

#### Συνδυασμός με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες

Η χρήση συνδυασμού αντιμυκητιασικών θεραπειών δεν θα πρέπει να μειώνει την αποτελεσματικότητα ούτε της ποσακοναζόλης ούτε των άλλων θεραπειών, ωστόσο δεν υπάρχει προς το παρόν καμία κλινική απόδειξη ότι η θεραπεία συνδυασμού θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

#### Κλινική εμπειρία

##### Περίληψη της συμπληρωματικής μελέτης πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης

Η μελέτη 5520 ήταν μια μη συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθούν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

Στη μελέτη 5520 εντάχθηκαν συνολικά 279 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 268 που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης. Η Κοόρτη 0 σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ανεκτικότητα μίας εφάπαξ δόσης πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, όταν αυτή χορηγείται μέσω κεντρικής γραμμής.

Ο πληθυσμός των ατόμων για τις Κοόρτες 1 και 2 περιλάμβανε άτομα με OMA ή ΜΔΣ που είχαν λάβει πρόσφατα χημειοθεραπεία και είχαν αναπτύξει ή αναμενόταν να αναπτύξουν σημαντική ουδετεροπενία. Αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικές δοσολογικές ομάδες στις Κοόρτες 1 και 2: 200 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 200 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Κοόρτη 1) και 300 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 300 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Κοόρτη 2).

Ο πληθυσμός των ατόμων στην Κοόρτη 3 περιλάμβανε: 1) ασθενείς με OMA ή ΜΔΣ που είχαν πρόσφατα λάβει χημειοθεραπεία και είχαν αναπτύξει ή αναμενόταν να αναπτύξουν σημαντική ουδετεροπενία ή 2) ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT και λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ΑΜεΞ. Αυτοί οι τύποι ασθενών είχαν προηγουμένως μελετηθεί σε μια πιλοτική, ελεγχόμενη δοκιμή πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής και ασφάλειας της Κοόρτης 1 και 2, όλα τα άτομα στην Κοόρτη 3 έλαβαν 300 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 300 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα.

Ο συνολικός πληθυσμός των ατόμων είχε μέση ηλικία 51 ετών (εύρος = 18-82 έτη), 95 % ήταν Λευκοί, η κύρια εθνικότητα δεν ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατινόφωνοι (92 %) και το 55 % ήταν άρρενες. Στη μελέτη έλαβαν θεραπεία 155 (65 %) άτομα με OMA ή ΜΔΣ και 82 (35 %) άτομα με HSCT, ως τις κύριες νόσους κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Συλλέχθηκαν διαδοχικά φαρμακοκινητικά δείγματα την Ημέρα 1 και στη σταθεροποιημένη κατάσταση την Ημέρα 14 για όλα τα άτομα της Κοόρτης 1 και 2 και την Ημέρα 10 για ένα υποσύνολο των ατόμων της Κοόρτης 3. Αυτή η διαδοχική φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το 94 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με τη δόση των 300 mg εφάπαξ ημερησίως πέτυχαν μια μέση C<sub>av</sub> στη σταθεροποιημένη κατάσταση μεταξύ 500-2500 ng/mL [H C<sub>av</sub> ήταν η μέση συγκέντρωση

ποσακοναζόλης στη σταθεροποιημένη κατάσταση, υπολογιζόμενη ως AUC/δοσολογικό διάστημα (24 ώρες)]. Αυτή η έκθεση επιλέχθηκε με βάση τις φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές εκτιμήσεις με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης. Τα άτομα που έλαβαν 300 mg εφάπαξ ημερησίως πέτυχαν μια μέση C<sub>av</sub> στη σταθεροποιημένη κατάσταση ίση προς 1500 ng/mL.

#### Περίληψη των μελετών πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης

##### *Διηθητική ασπεργίλλωση*

Το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις αξιολογήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β (συμπεριλαμβανομένων των λιποσωμιακών φαρμακοτεχνικών μορφών) ή στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς που ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μια μη συγκριτική δοκιμή θεραπείας διάσωσης. Οι κλινικές εκβάσεις συγκρίθηκαν με εκείνα από μια εξωτερική ομάδα ελέγχου που προήλθαν από μια αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 86 ασθενείς που έλαβαν διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως κατά το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που έλαβαν ποσακοναζόλη. Τα περισσότερα από τα περιστατικά ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικά σε προγενέστερη θεραπεία, τόσο στην ομάδα ποσακοναζόλης (88 %) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79 %).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, παρατηρήθηκε επιτυχημένη ανταπόκριση (πλήρης ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας στο 42 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με το 26 % της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, αυτή δεν ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή.

**Πίνακας 3.** Συνολική αποτελεσματικότητα του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση σε σύγκριση με μια εξωτερική ομάδα ελέγχου

	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Εξωτερική ομάδα ελέγχου
Συνολική Ανταπόκριση	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Επιτυχία ανά Είδος</b>		
Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα είδη <i>Aspergillus</i> <sup>3</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

##### *Είδη Fusarium*

11 από τους 24 ασθενείς που είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών που ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμφοτερικίνη Β ή στην ιτρακοναζόλη, επτά ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες.

##### *Χρωμοβλαστομυκητίαση/Μυκήτωμα*

9 από τους 11 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 268 ημερών και έως 377 ημέρες. Πέντε από αυτούς τους ασθενείς είχαν χρωμοβλαστομυκητίαση οφειλόμενη σε *Fonsecaea pedrosoi* και 4 είχαν μυκήτωμα, οφειλόμενο κυρίως σε είδη *Madurella*.

<sup>3</sup> Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο κοινά είδη ή άγνωστα είδη

### Κοκκιδιοειδομυκητίαση

11 από τους 16 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία (στο τέλος της θεραπείας πλήρης ή μερική υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων που ήταν παρόντα πριν την έναρξη) με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 296 ημερών και έως 460 ημέρες.

### Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις (ΔΜΛ) (Μελέτες 316 και 1899)

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προφύλαξης μεταξύ ασθενών σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Η Μελέτη 316 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι καψακίων φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) σε δέκτες αλλογενών μοσχευμάτων αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων με αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (ΑΜεΞ). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 16 εβδομάδες μετά από την τυχαιοποίηση, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη δόση έως τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης + 7 ημέρες). Η πλειονότητα (377/600, [63 %]) των ασθενών που συμπεριλήφθησαν είχαν Οξεία Βαθμού 2 ή 3 ή χρόνια εκτεταμένη (195/600, [32,5 %]) ΑΜεΞ στην έναρξη της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μια τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς που λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72 %]) ήταν η νεοδιαγνωσμένη οξεία μυελογενής λευχαιμία. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 29 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 25 ημέρες για τη φλουκοναζόλη/ιτρακοναζόλη.

Και στις δύο μελέτες προφύλαξης, η ασπεργίλλωση ήταν η πιο συχνή νεοεμφανιζόμενη λοίμωξη. Βλ. Πίνακα 4 και 5 για τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες. Υπήρχαν λιγότερες νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις από *Aspergillus* σε ασθενείς που λάμβαναν προφύλαξη με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>a</sup>	Τιμή-P
<b>Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ</b>			
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>ε</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>			
1899 <sup>δ</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>	Τιμή-P
<b>Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ</b>			
316 <sup>δ</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

#### Πίνακας 5. Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις.

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος <sup>α</sup>
<b>Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργίλλωση</b>		
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>β</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>ε</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Περίοδος σταθερού χρόνου<sup>γ</sup></b>		
1899 <sup>δ</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>δ</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Στη Μελέτη 1899, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στη θνησιμότητα κάθε αιτίου, υπέρ της ποσακοναζόλης [POS 49/304 (16 %) έναντι FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, η πιθανότητα επιβίωσης έως την ημέρα 100 μετά από την τυχαιοποίηση ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους δέκτες ποσακοναζόλης. Αυτό το όφελος επιβίωσης φάνηκε όταν η ανάλυση έλαβε υπόψη όλα τα αίτια θανάτου (P= 0,0354), καθώς και τους σχετιζόμενους με ΔΜΛ θανάτους (P = 0,0209).

Στη Μελέτη 316, η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια (POS 25 %, FLU 28 %), ωστόσο η αναλογία των σχετιζόμενων με ΔΜΛ θανάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα POS (4/301) σε σύγκριση με την ομάδα FLU (12/299, P= 0,0413).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

Δεκαέξι ασθενείς ηλικίας 8-17 ετών έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε μια μελέτη για διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε 16 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας εμφανίζεται να είναι παρόμοιο με ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.

Επιπλέον, δώδεκα ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έλαβαν πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 600 mg/ημέρα για προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτες 316 και 1899). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ηλικίας < 18 ετών εμφανίζεται παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 10 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το φαρμακοκινητικό προφίλ εμφανίζεται να είναι παρόμοιο με ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πολλαπλά, συμβατά σε χρόνο ΗΚΓ που συλλέχθηκαν σε μια περίοδο 12 ωρών, λήφθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως με γεύματα υψηλά σε λιπαρά) από 173 υγιείς άρρνες και θήλειες εθελοντές ηλικίας 18 έως 85 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στο μέσο διάστημα QTc (Fridericia) από την έναρξη της θεραπείας.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν διαιρεμένης με τη MIC (AUC/MIC) και των κλινικών εκβάσεων. Η κρίσιμη αναλογία για τα άτομα με λοιμώξεις από *Aspergillus* ήταν  $\sim 200$ . Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιχειρηθεί να διασφαλιστεί ότι θα επιτευχθούν τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με λοίμωξη από *Aspergillus* (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2 στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα).

#### Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση 300 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης σε χρονικό διάστημα 90 λεπτών, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα στο τέλος της έγχυσης ήταν 3280 ng/mL [74 % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)]. Η ποσακοναζόλη επιδεικνύει φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη δόση έπειτα από εφάπαξ και πολλαπλή χορήγηση στο εύρος της θεραπευτικής δόσης (200-300 mg). Η ποσακοναζόλη έχει όγκο κατανομής ίσο προς 261 L, υποδεικνύοντας εξωαγγειακή κατανομή.

Η ποσακοναζόλη δεσμεύεται ισχυρά από πρωτεΐνες (> 98 %), κυρίως από την αλβουμίνη του ορού.

#### Βιομετασχηματισμός

Η ποσακοναζόλη δεν έχει κάποιον κύριο κυκλοφορούντα μεταβολίτη. Από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, η πλειονότητα είναι συζευγμένα γλυκουρονίδια της ποσακοναζόλης με μικρές μόνο παρατηρούμενες ποσότητες οξειδωτικών (επαγόμενων από το CYP450) μεταβολιτών. Οι απεκκριθέντες μεταβολίτες στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοιχούν περίπου στο 17 % της χορηγηθείσας ραδιοσημασμένης δόσης του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης.

#### Αποβολή

Η ποσακοναζόλη, έπειτα από χορήγηση 300 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, αποβάλλεται αργά με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) 27 ωρών και μέση κάθαρση ίση προς 7,3 L/hr. Μετά από τη χορήγηση  $^{14}\text{C}$ -ποσακοναζόλης ως πόσιμο εναιώρημα, η ραδιενέργεια ανακτήθηκε κυρίως από τα κόπρανα (77 % της ραδιοσημασμένης δόσης) με το κύριο συστατικό να είναι η μητρική ένωση (66 % της ραδιοσημασμένης δόσης). Η νεφρική κάθαρση είναι μια δευτερεύουσα οδός αποβολής, με 14 % της ραδιοσημασμένης δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα (< 0,2 % της ραδιοσημασμένης δόσης είναι η μητρική ένωση). Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται έως την Ημέρα 6 με τη δόση των 300 mg (εφάπαξ ημερησίως έπειτα από δόση εφόδου δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1).

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης, αυξήθηκαν κατά ποσοστό

μεγαλύτερο από το εξαρτώμενο της δόσης, στο εύρος των 50-200 mg. Συγκριτικά, αυξήσεις εξαρτώμενες της δόσης παρατηρήθηκαν στο εύρος των 200-300 mg.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

##### *Παιδιά (< 18 ετών)*

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

##### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

##### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε νεαρά και ηλικιωμένα άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των γηριατρικών ασθενών και των νεαρότερων ασθενών. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας για τους γηριατρικούς ασθενείς.

##### *Φυλή*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

Υπήρξε μια μικρή μείωση (16 %) στην AUC και τη  $C_{max}$  του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στα Μαύρα άτομα σε σύγκριση με τα Καυκάσια άτομα. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης μεταξύ των Μαύρων και των Καυκάσιων ατόμων ήταν παρόμοιο.

##### *Σωματικό βάρος*

Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση με μια μορφή από στόματος δισκίου υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg μπορεί να έχουν χαμηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη. Συνεπώς, προτείνεται οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων. Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, δεν υπήρξε επίδραση της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), η AUC της ποσακοναζόλης ήταν εξαιρετικά μεταβλητή [ $> 96$  % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] σε σύγκριση με άλλες νεφρικές ομάδες [ $< 40$  % CV]. Ωστόσο, καθώς η ποσακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τους νεφρούς, δεν αναμένεται επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Λόγω της μεταβλητότητας στην έκθεση, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 400 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A), μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ή σοβαρή (Child-Pugh Τάξη C) ηπατική δυσλειτουργία (έξι ανά ομάδα), η μέση AUC ήταν 1,3 έως 1,6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη για αντίστοιχα άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν προσδιορίστηκαν μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι υπάρχει

μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε μη δεσμευμένη ποσακοναζόλη από την παρατηρούμενη αύξηση κατά 60 % στη συνολική AUC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ( $t^{1/2}$ ) παρατάθηκε από περίπου 27 ώρες σε ~43 ώρες στις αντίστοιχες ομάδες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, επιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών εμφανίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης με ποσακοναζόλη. Επιδράσεις επινεφριδιακής καταστολής παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση εμφανίστηκε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις για  $\geq 3$  μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν δόσεις για ένα έτος. Σε δωδεκάμηνες μελέτες νευροτοξικότητας σε σκύλους και πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν λειτουργικές επιδράσεις στα κεντρικά ή περιφερικά νευρικά συστήματα σε συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση, που είχε ως αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυψελίδων, παρατηρήθηκε στη διητή μελέτη σε επίμυες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά της πιθανότητας για λειτουργικές μεταβολές σε ανθρώπους.

Δεν εμφανίστηκαν επιδράσεις στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT και QTc, σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8,9 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους με τη χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης 300 mg. Η ηχοκαρδιογραφία δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες σε συστηματική έκθεση 2,2 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που επιτεύχθηκε θεραπευτικά. Εμφανίστηκαν αυξημένες συστολικές και αρτηριακές πιέσεις (έως 29 mm-Hg) σε επίμυες και πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 2,2 φορές και 8,9 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Παρατηρήθηκε μια μη σχετιζόμενη με τη δόση επίπτωση θρόμβου/εμβόλου στον πνεύμονα, στην 1 μήνα μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων στον πίθηκο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Διεξάχθηκαν μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμυες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, η ποσακοναζόλη προκάλεσε σκελετικές μεταβολές και δυσπλασίες, δυστοκία, αύξησε τη διάρκεια της κύησης, μείωσε το μέσο μέγεθος του νεογνού και τη μεταγεννητική βιωσιμότητα. Στα κουνέλια, η ποσακοναζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις. Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν ότι οφείλονται στην επίδραση της θεραπείας στη στεροειδογένεση.

Η ποσακοναζόλη δεν ήταν γονοτοξική σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Μελέτες καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους.

Σε μια μη-κλινική μελέτη με χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης ποσακοναζόλης σε πολύ νεαρούς κύνες (που έλαβαν δόση από την ηλικία των 2-8 εβδομάδων), παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση της



διόγκωσης της κοιλίας του εγκεφάλου στα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα ελέγχου που μελετήθηκαν ταυτόχρονα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση της διόγκωσης της κοιλίας του εγκεφάλου μεταξύ των πειραματόζωων ελέγχου και των πειραματόζωων που έλαβαν θεραπεία, έπειτα από την επακόλουθη περίοδο 5 μηνών χωρίς θεραπεία. Δεν υπήρξαν νευρολογικές ανωμαλίες, ανωμαλίες συμπεριφοράς ή ανάπτυξης στους κύνες με αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε κάποιο παρόμοιο εγκεφαλικό εύρημα με τη χορήγηση από στόματος ποσακοναζόλης σε νεαρούς κύνες (ηλικίας 4 ημερών έως 9 μηνών). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Συνεπώς, η χρήση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατριούχος σουλφοβουτυλαιθερο β-κυκλοδεξτρίνη (SBECD)

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας

Υδροχλωρικό οξύ [για ρύθμιση του pH]

Νατρίου υδροξείδιο [για ρύθμιση του pH]

Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Noxafil δεν πρέπει να αραιώνεται με:

Γαλακτικό διάλυμα Ringer
5 % δεξτρόζη με Γαλακτικό διάλυμα Ringer
4,2 % όξινο ανθρακικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Από μικροβιολογικής άποψης, αφού αναμιχθεί, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και για 24 ώρες σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C-8°C. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο στους 2°C–8°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Υάλινο φιαλίδιο τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγιση αλουμινίου, που περιέχει 16,7 mL διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Οδηγίες χορήγησης για το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Εξισορροπήστε το ψυχθέν φιαλίδιο του Noxafil σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μεταφέρετε άσηπτα 16,7 mL ποσακοναζόλης σε έναν ενδοφλέβιο σάκο (ή φιάλη) που περιέχει ένα συμβατό αραιωτικό μέσο (βλ. παρακάτω τον κατάλογο των αραιωτικών μέσων), χρησιμοποιώντας όγκο που να κυμαίνεται από 150 mL έως 283 mL, ανάλογα με την τελική συγκέντρωση που πρέπει να επιτευχθεί (όχι χαμηλότερη από 1 mg/mL και όχι υψηλότερη από 2 mg/mL).
- Χορηγήστε μέσω μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής, συμπεριλαμβανομένου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερικά εισαγόμενου κεντρικού καθετήρα (PICC), με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα περίπου 90 λεπτών. Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν θα πρέπει να δίνεται με χορήγηση εφόδου (bolus).
- Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, μία εφάπαξ έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, με τον κατάλληλο όγκο ώστε να επιτευχθεί αραιώση μέχρι τα 2 mg/mL περίπου. Όταν χορηγείται μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε χρονικό διάστημα περίπου 30 λεπτών.  
**Σημείωση: Σε κλινικές δοκιμές, πολλαπλές περιφερικές εγχύσεις χορηγούμενες μέσω της ίδιας φλέβας, οδήγησαν σε αντιδράσεις της θέσης έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8).**
- Το Noxafil προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να εγχυθούν την ίδια χρονική στιγμή μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου) με το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Αμικασίνη θειική
Κασποφουνγκίνη
Σιπροφλοξασίνη
Δαπτομυκίνη
Δοβουταμίνη υδροχλωρική
Φαμοτιδίνη
Φιλγραστίμη
Γενταμικίνη θειική
Υδρομορφόνη υδροχλωρική
Λεβοφλοξασίνη
Λοραζεπάμη
Μεροπενέμη
Μικαφουγκίνη
Μορφίνη θειική
Νορεπινεφρίνη διτρυγική
Χλωριούχο κάλιο
Βανκομυκίνη υδροχλωρική

Οποιοδήποτε προϊόν που δεν αναφέρεται στον παραπάνω πίνακα δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Noxafil μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου).

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη πριν τη χορήγηση. Το διάλυμα του Noxafil κυμαίνεται από άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο. Οι διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το Noxafil δεν πρέπει να αραιώνεται με:

Γαλακτικό διάλυμα Ringer
5 % δεξτρόζη με Γαλακτικό διάλυμα Ringer
4,2 % όξινο ανθρακικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός εκείνων που αναφέρονται παρακάτω:

5 % δεξτρόζη σε νερό  
0,9 % χλωριούχο νάτριο  
0,45 % χλωριούχο νάτριο  
5 % δεξτρόζη και 0,45 % χλωριούχο νάτριο  
5 % δεξτρόζη και 0,9 % χλωριούχο νάτριο  
5 % δεξτρόζη και 20 mEq KCl

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/320/004      1 φιαλίδιο

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Οκτωβρίου 2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Cenexi HSC, 2, rue Louis Pasteur, 14200 Hérouville St Clair, Γαλλία

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, Zone A, BE-2220 Heist-op-den-Berg, Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή (PSURs) της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Noxafil 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα  
ποσακοναζόλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε mL του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης υγρή γλυκόζη, βενζοϊκό νάτριο (E211), βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520).

Για περισσότερες πληροφορίες βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Μία φιάλη των 105 mL πόσιμου εναιωρήματος.  
Δοσομετρικό κουτάλι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**Το πόσιμο διάλυμα και τα δισκία Noxafil ΔΕΝ είναι εναλλάξιμα.**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Οποιοδήποτε εναπομείναν προϊόν τέσσερις εβδομάδες μετά το άνοιγμα της φιάλης θα πρέπει να απορρίπτεται. Ημερομηνία ανοίγματος:



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/320/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Noxafil

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Noxafil 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα  
ποσακοναζόλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε mL του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης υγρή γλυκόζη, βενζοϊκό νάτριο (E211), βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520).

Για περισσότερες πληροφορίες βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

105 mL  
πόσιμο εναιώρημα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Οποιοδήποτε εναπομείναν προϊόν τέσσερις εβδομάδες μετά το άνοιγμα της φιάλης θα πρέπει να απορρίπτεται. Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/320/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Noxafil 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία  
ποσακοναζόλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 100 mg ποσακοναζόλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

24 γαστροανθεκτικά δισκία  
96 γαστροανθεκτικά δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Το πόσιμο διάλυμα και τα δισκία Noxafil ΔΕΝ είναι εναλλάξιμα.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

noxafil tablets

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Noxafil 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία  
ποσακοναζόλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Noxafil 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ποσακοναζόλης.  
Κάθε mL περιέχει 18 mg ποσακοναζόλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Νατριούχος Σουλφοβουτυλαιθερο β-κυκλοδεξτρίνη (SBECD), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, υδροχλωρικό οξύ και νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα. «Υψηλό» νάτριο. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Φιαλίδιο μίας χρήσης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/320/004      1 φιαλίδιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Noxafil 300 mg στείρο πυκνό διάλυμα  
ποσακοναζόλη  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Noxafil 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Noxafil
3. Πώς να πάρετε το Noxafil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του

Το Noxafil περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται ποσακοναζόλη. Αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμυκητιασικά». Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία πολλών διαφορετικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Το φάρμακο αυτό δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων τύπων μυκήτων που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις.

Το Noxafil μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων όταν άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα δεν έχουν δράσει ή έπρεπε να σταματήσετε να τα παίρνετε:

- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus* οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β ή ιτρακοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Fusarium* που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ή όταν η αμφοτερικίνη Β έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες που προκαλούν τις καταστάσεις γνωστές ως «χρωμοβλαστομυκητίαση» και «μυκήτωμα» που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή όταν η ιτρακοναζόλη έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από έναν μύκητα που ονομάζεται *Coccidioides* που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία ή περισσότερες από τις αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν.
- Λοιμώξεις στην περιοχή του στόματος και του λαιμού (γνωστές ως «μυκωτικές στοματίτιδες») προκαλούμενες από μύκητες που καλούνται *Candida*, οι οποίες δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί θεραπευτικά.

Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας μυκητιασικής λοίμωξης, όπως:

- ασθενείς που έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της λήψης χημειοθεραπείας για «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ) ή «μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα» (ΜΔΣ)
- ασθενείς που λαμβάνουν «υψηλής δόσης ανοσοκατασταλτική θεραπεία» έπειτα από «μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων» (HSCT).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Noxafil

### Μην πάρετε το Noxafil

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ποσακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη, κινιδίνη, οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, ή μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη.

Μην πάρετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

Βλ. «Άλλα φάρμακα και Noxafil» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με Noxafil.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Noxafil, εάν:

- είχατε αλλεργική αντίδραση σε κάποιο άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η βορικοναζόλη.
- έχετε ή είχατε κάποτε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- αναπτύξετε σοβαρή διάρροια ή έμετο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου.
- έχετε μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που καλείται διάστημα παρατεταμένου QTc
- έχετε αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε πολύ βραδύ χτύπο της καρδιάς
- έχετε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- παίρνετε βινκριστίνη, βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκας» (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Noxafil.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια ή έμετο (αδιαθεσία) ενώ παίρνετε το Noxafil, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, καθώς αυτό μπορεί να το κάνει να σταματήσει να δρα σωστά. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Παιδιά

Το Noxafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά (ηλικίας 17 ετών και κάτω).

### Άλλα φάρμακα και Noxafil

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Μην πάρετε το Noxafil εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων)
- πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της Tourette και της ψυχικής νόσου)
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).

Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των παρακάτω φαρμάκων στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού σας:

- οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών. Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της ροής του αίματος στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών σας και θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε αυτά.
- μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Μην πάρετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Άλλα φάρμακα

Δείτε τη λίστα των φαρμάκων που δίνεται παραπάνω που δεν πρέπει να λαμβάνονται ενόσω παίρνετε το Noxafil. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν έναν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού που μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με Noxafil. Παρακαλείσθε να βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε το γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Noxafil αυξάνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Noxafil, μειώνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα:

- ριφαμπουτίνη και ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων). Εάν παίρνετε ήδη ριφαμπουτίνη, θα χρειαστείτε εξετάσεις αίματος και θα χρειαστεί να προσέξετε για ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπουτίνης.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν ή να προλάβουν κρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης ή της πριμιδόνης.
- εφαιβιρένζη και φοσαμπρεναβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης με HIV.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα οξέα του στομάχου όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη ή η ομεπραζόλη και παρόμοια φάρμακα που καλούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Το Noxafil μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν:

- τη βινκριστίνη, τη βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκα» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρκίνου)
- την κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- το τακρόλιμους και το σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- τη ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)

- το φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS και καλούνται αναστολείς πρωτεάσης (περιλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, οι οποίες χορηγούνται με ριτοναβίρη)
- τη μιδαζολάμη, την τριαζολάμη, την αλπραζολάμη ή άλλες «βενζοδιαζεπίνες» (χρησιμοποιούνται ως καταστολείς ή μυοχαλαρωτές)
- τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, τη νιφεδιπίνη, τη νισολδιπίνη ή άλλους «αναστολείς καναλιών ασβεστίου» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- τη διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- τη γλιπιζίδη ή άλλες «σουλφονουριές» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλού σακχάρου αίματος).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

### **Το Noxafil με τροφές και ποτό**

Για τη βελτίωση της απορρόφησης της ποσακοναζόλης, θα πρέπει αυτή να λαμβάνεται, όποτε είναι δυνατό, κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής (βλ. παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Noxafil»). Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση του αλκοόλ στην ποσακοναζόλη.

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Noxafil.

Μην πάρετε το Noxafil εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Noxafil, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενόσω παίρνετε το Noxafil. Αυτό ισχύει επειδή μικρές ποσότητες μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη, υπνηλία ή να έχετε θαμπή όραση ενώ παίρνετε το Noxafil, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Το Noxafil περιέχει γλυκόζη**

Το Noxafil περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Noxafil περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **Το Noxafil περιέχει βενζοϊκό νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) ανά 5 mL εναιωρήματος.

### **Το Noxafil περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 1,25 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά 5 mL εναιωρήματος. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

### **Το Noxafil περιέχει προπυλενογλυκόλη**



Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 24,75 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) ανά 5 mL εναιωρήματος.

### 3. Πώς να πάρετε το Noxafil

Μην κάνετε εναλλαγή μεταξύ λήψης δισκίων Noxafil και Noxafi πόσιμοι διαλύματος χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας διότι η αλλαγή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη αποτελεσματικότητας ή τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει την ανταπόκριση και την κατάστασή σας για να καθορίσει για πόσο διάστημα χρειάζεται να σας δίνεται το Noxafil και εάν απαιτούνται οποιεσδήποτε αλλαγές στην ημερήσια δόση σας.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη συνιστώμενη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας η οποία εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και μπορεί να προσαρμοσθεί ατομικά για εσάς από το γιατρό σας. Μην προσαρμόζετε τη δόση σας μόνοι σας προτού συμβουλευθείτε το γιατρό σας ή αλλάζετε το σχήμα θεραπείας σας.

Όποτε είναι δυνατό θα πρέπει να παίρνετε ποσακοναζόλη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής.

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας
Θεραπεία ανθεκτικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων (Διηθητική ασπεργίλλωση, Φουζαρίωση, Χρωμοβλαστομυκητίαση/ Μυκήτωμα, Κοκκιδιοειδομυκητίαση)	Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) χορηγούμενη τέσσερις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, εάν συσταθεί από το γιατρό σας, μπορείτε να πάρετε 400 mg (δύο κουταλιές των 5 mL) δύο φορές την ημέρα με την προϋπόθεση ότι μπορείτε να πάρετε και τις δύο δόσεις κατά τη διάρκεια ή μετά το φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής.
Θεραπεία πρώτης φοράς της Μυκητιασικής Στοματίτιδας	Την πρώτη ημέρα της θεραπείας πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) μία φορά. Μετά την πρώτη ημέρα, πάρτε 100 mg (2,5 mL) μία φορά την ημέρα.
Αποτροπή των σοβαρών Μυκητιασικών Λοιμώξεων	Πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) τρεις φορές την ημέρα.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Noxafil από την κανονική

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να έχετε πάρει πολύ, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Noxafil

Εάν παραλείψατε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση σας όταν είναι προγραμματισμένο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αγωγή:**

- ναυτία ή έμετο (τάση ή εκδήλωση εμέτου), διάρροια
- σημεία ηπατικών προβλημάτων - αυτά περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή λευκωπά κόπρανα, αίσθημα αδιαθεσίας χωρίς αιτία, στομαχικά προβλήματα, απώλεια όρεξης ή ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- αλλεργική αντίδραση

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- μεταβολή στο επίπεδο αλάτων στο αίμα σας που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα σύγχυσης ή αδυναμίας
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, φαγούρα, ανατρίχιασμα, αγκύλωση ή κάψιμο
- πονοκέφαλος
- χαμηλά επίπεδα καλίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης, στομαχικός πόνος ή στομαχική διαταραχή, αέρια, ξηροστομία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης σας
- καούρα (ένα αίσθημα καψίματος στο στήθος που ανεβαίνει μέχρι τον λαιμό)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετερόφιλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις και εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- πυρετός
- αίσθημα αδυναμίας, ζάλης, κόπωσης ή υπνηλίας
- εξάνθημα
- φαγούρα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία στο ορθό

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αναιμία - τα σημεία περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, αίσθημα κόπωσης ή ζάλης, δυσκολία στην αναπνοή ή χλωμή εμφάνιση και χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο «λευκοκυττάρων», ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις
- υψηλό επίπεδο «ηωσινοφίλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) - αυτό μπορεί να συμβεί εάν έχετε φλεγμονή
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- προβλήματα καρδιακού ρυθμού
- σπασμοί
- νευρική βλάβη (νευροπάθεια)
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός - εμφανίζεται στο καρδιογράφημα (ΗΚΓ), αίσθημα παλμών, αργός ή γρήγορος καρδιακός παλμός, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) - αυτό μπορεί να προκαλέσει έντονο στομαχικό πόνο
- διακοπή της παροχής οξυγόνου στον σπλήνα (έμφρακτο του σπληνός) - αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό στομαχικό πόνο
- σοβαρά νεφρικά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν αυξημένη ή μειωμένη ούρηση, με ούρα διαφορετικού χρώματος από το συνηθισμένο
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- βήχας, λόξυγκας
- αιμορραγίες της μύτης
- σοβαρός, οξύς πόνος στο στήθος κατά την εισπνοή (πλευριτικός πόνος)
- διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα
- τρόμος
- υψηλά ή χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- έλκη στόματος
- ρίγη, γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- πόνος, πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- κατακράτηση νερού (οίδημα)
- προβλήματα εμμήνου ρύσης (μη φυσιολογική κοιλιακή αιμορραγία)
- ανικανότητα ύπνου (αϋπνία)
- πλήρης ή μερική ανικανότητα ομιλίας
- πρήξιμο του στόματος
- ανώμαλα όνειρα ή δυσκολία στον ύπνο
- προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- φλεγμονή βλεννογόνου
- βουλωμένη μύτη
- δυσκολία στην αναπνοή
- δυσφορία στο στήθος
- αίσθημα φουσκώματος
- ήπια έως σοβαρή ναυτία, έμετος, κράμπες και διάρροια, συνήθως προκαλούμενα από έναν ιό, στομαχικός πόνος
- ρέψιμο
- αίσθηση εκνευρισμού

#### Σπάνιες: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- πνευμονία - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας και παραγωγή δυσχρωματισμένου φλέγματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση), αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες και την καρδιά σας
- αιματολογικά προβλήματα όπως μη φυσιολογική πήξη αίματος ή παρατεταμένη αιμορραγία
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση δέρματος
- νοητικά προβλήματα όπως να ακούτε φωνές ή να βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν
- λιποθυμία
- ύπαρξη προβλημάτων σκέψης ή ομιλίας, ύπαρξη σπασμωδικών κινήσεων, κυρίως στα χέρια σας, που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα άκρα
- ύπαρξη ενός τυφλού ή σκοτεινού σημείου στο οπτικό σας πεδίο

- καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή που θα μπορούσε να οδηγήσει στη διακοπή των καρδιακών παλμών και τον θάνατο, προβλήματα καρδιακού ρυθμού, με αιφνίδιο θάνατο
- θρόμβοι αίματος στα πόδια σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) - τα σημεία περιλαμβάνουν έντονο πόνο ή πρήξιμο των ποδιών
- θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας ή πόνο κατά την αναπνοή
- αιμορραγία μέσα στο στομάχι ή το έντερό σας - τα σημεία περιλαμβάνουν αίμα στον έμετο ή στα κόπρανά σας
- αποκλεισμός του εντέρου σας (εντερική απόφραξη), ιδιαίτερα στον «ειλεό». Ο αποκλεισμός θα εμποδίσει τα περιεχόμενα του εντέρου σας από το να περάσουν μέσω του κάτω τμήματος του εντέρου - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα φουσκώματος, έμετο, σοβαρή δυσκοιλιότητα, απώλεια της όρεξης και κράμπες
- «ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο» όταν τα ερυθροκύτταρα διασπώνται (αιμόλυση), το οποίο μπορεί να συμβεί με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια
- «πανκυτταροπενία», χαμηλά επίπεδα όλων των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια) που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- μεγάλοι μωβ δυσχρωματισμοί στο δέρμα (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
- πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας.
- κατάθλιψη
- διπλωπία
- πόνος στους μαστούς
- μη σωστή λειτουργία των επινεφριδίων - αυτό μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, δυσχρωματισμό δέρματος
- μη σωστή λειτουργία της υπόφυσης - αυτό μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα στο αίμα ορισμένων ορμονών που επηρεάζουν τη λειτουργία των γεννητικών οργάνων των ανδρών ή των γυναικών
- προβλήματα ακοής

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ψευδοαλδοστερονισμός, που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή αρτηριακή πίεση με χαμηλό επίπεδο καλίου (φαίνεται στην εξέταση αίματος)
- ορισμένοι ασθενείς έχουν επίσης αναφέρει αίσθημα σύγχυσης μετά τη λήψη του Noxafil.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μην καταψύχετε.
- Εάν έχετε κάποιο εναιώρημα που έχει παραμείνει στη φιάλη περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Επιστρέψτε τη φιάλη που περιέχει το όποιο εναπομείναν εναιώρημα στο φαρμακοποιό σας.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Noxafil

- Η δραστική ουσία στο Noxafil είναι η ποσακοναζόλη. Κάθε χιλιοστόλιτρο του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 χιλιοστόγραμμα ποσακοναζόλης.
- Τα άλλα συστατικά στο εναιώρημα είναι πολυσορβικό 80, σιμεθικόνη, βενζοϊκό νάτριο (E211), κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, γλυκερόλη, ξανθάνης κόμμι, υγρή γλυκόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τεχνητό βελτιωτικό γεύσης κεράσι, που περιέχει βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη (E1520), και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

### Εμφάνιση του Noxafil και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Noxafil είναι ένα λευκό, πόσιμο εναιώρημα 105 mL με γεύση κεράσι συσκευασμένο σε γυάλινες καστανόχρωες φιάλες. Ένα δοσομετρικό κουτάλι προμηθεύεται με κάθε φιάλη για να μετρώνται οι δόσεις 2,5 και 5 mL του πόσιμου εναιωρήματος.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

#### Κάτοχος Άδειας κυκλοφορίας

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

#### Παρασκευαστής

Cenexi HSC  
 2, rue Louis Pasteur  
 F-14200 Hérouville St Clair  
 Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
 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 BVBA/SPRL  
 Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
 dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
 Tel: +420 233 010 111  
 dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 888 5300  
 hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Noxafil 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία ποσακοναζόλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Noxafil
3. Πώς να πάρετε το Noxafil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του

Το Noxafil περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται ποσακοναζόλη. Αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμυκητιασικά». Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία πολλών διαφορετικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Το φάρμακο αυτό δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων τύπων μυκήτων που μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις.

Το Noxafil μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων όταν άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα δεν έχουν δράσει ή έπρεπε να σταματήσετε να τα παίρνετε:

- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β ή ιτρακοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Fusarium*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ή όταν η αμφοτερικίνη Β έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες που προκαλούν τις καταστάσεις γνωστές ως «χρωμοβλαστομυκητίαση» και «μυκήτωμα», οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή όταν η ιτρακοναζόλη έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από έναν μύκητα που ονομάζεται *Coccidioides*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία ή περισσότερες από τις αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν.

Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας μυκητιασικής λοίμωξης, όπως:

- ασθενείς που έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της λήψης χημειοθεραπείας για «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ) ή «μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα» (ΜΔΣ)



- ασθενείς που λαμβάνουν «υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής» έπειτα από «μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων» (HSCT).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Noxafil

### Μην πάρετε το Noxafil

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ποσακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη, κινιδίνη, οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, ή μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη.

Μην πάρετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

Βλ. «Άλλα φάρμακα και Noxafil» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με Noxafil.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Noxafil, εάν:

- είχατε αλλεργική αντίδραση σε κάποιο άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η βορικοναζόλη.
- έχετε ή είχατε κάποτε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- αναπτύξετε σοβαρή διάρροια ή έμετο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου.
- έχετε μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που ονομάζεται παρατεταμένο διάστημα QTc
- έχετε αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε πολύ βραδύ καρδιακό παλμό
- έχετε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- παίρνετε βινκριστίνη, βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκας» (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Noxafil.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια ή έμετο (αδιαθεσία) ενώ παίρνετε το Noxafil, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, καθώς αυτό μπορεί να το κάνει να σταματήσει να δρα σωστά. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Παιδιά

Το Noxafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά (ηλικίας 17 ετών και κάτω).

### Άλλα φάρμακα και Noxafil

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### Μην πάρετε το Noxafil εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων)

- πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της διαταραχής Tourette και της ψυχικής νόσου)
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).

Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των παρακάτω φαρμάκων στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού σας:

- οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών. Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της ροής του αίματος στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών σας και θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε αυτά.
- μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Μην πάρετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Άλλα φάρμακα

Δείτε τη λίστα των φαρμάκων που δίνεται παραπάνω τα οποία δεν πρέπει να λαμβάνονται ενώ παίρνετε το Noxafil. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού ο οποίος μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με Noxafil. Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Noxafil, αυξάνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Noxafil, μειώνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα:

- ριφαμπουτίνη και ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων). Εάν παίρνετε ήδη ριφαμπουτίνη, θα χρειαστείτε εξετάσεις αίματος και θα χρειαστεί να προσέξετε για ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπουτίνης.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη σπασμών, συμπεριλαμβανομένης της φαινυτοΐνης, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης ή της πριμιδόνης.
- εφαιβιρένζη και φοσαμπρεναβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Το Noxafil μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων, αυξάνοντας την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν:

- τη βινκριστίνη, τη βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκα» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- την κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- το τακρόλιμους και το σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- τη ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, τα οποία ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης (συμπεριλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, που χορηγούνται μαζί με ριτοναβίρη)
- τη μιδαζολάμη, την τριαζολάμη, την αλπραζολάμη ή άλλες «βενζοδιαζεπίνες» (χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή μυοχαλαρωτικά)
- τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, τη νιφεδιπίνη, τη νισολδιπίνη ή άλλους «αναστολείς διαύλων ασβεστίου» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)

- τη διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας)
- τη γλιπιζίδη ή άλλες «σουλφονουριές» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του υψηλού σακχάρου αίματος).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Noxafil.

Μην πάρετε το Noxafil εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Noxafil, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Noxafil. Αυτό ισχύει επειδή μικρές ποσότητες μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη, υπνηλία ή να έχετε θαμπή όραση ενώ παίρνετε το Noxafil, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Το Noxafil περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Noxafil**

Μην κάνετε εναλλαγή μεταξύ λήψης δισκίων Noxafil και Noxafi πόσιμου διαλύματος χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας διότι η αλλαγή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη αποτελεσματικότητας ή τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνήθης δόση είναι 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα και 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως μετέπειτα.

Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και μπορεί να προσαρμοστεί ατομικά για εσάς από τον γιατρό σας. Μην προσαρμόζετε τη δόση σας μόνοι σας προτού συμβουλευθείτε τον γιατρό σας και μην αλλάζετε το θεραπευτικό σχήμα σας.

### **Παίρνοντας αυτό το φάρμακο**

- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό.
- Μη θρυμματίζετε, μασάτε, σπάτε ή διαλύετε το δισκίο.
- Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Noxafil από την κανονική**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πάρει πολύ μεγάλη ποσότητα Noxafil, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Noxafil**

- Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αγωγή:**

- ναυτία ή έμετο (αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία), διάρροια
- σημεία ηπατικών προβλημάτων - αυτά περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή λευκωπά κόπρανα, αίσθημα αδιαθεσίας χωρίς αιτία, στομαχικά προβλήματα, απώλεια όρεξης ή ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- αλλεργική αντίδραση

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα**

- μεταβολή στο επίπεδο αλάτων στο αίμα σας που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα σύγχυσης ή αδυναμίας
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, φαγούρα, ανατρίχιασμα, αγκύλωση ή κάψιμο
- πονοκέφαλος
- χαμηλά επίπεδα καλίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης, στομαχικός πόνος ή στομαχική διαταραχή, αέρια, ξηροστομία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης σας
- καούρα (ένα αίσθημα καψίματος στο στήθος που ανεβαίνει μέχρι τον λαιμό)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετερόφιλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις και εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- πυρετός
- αίσθημα αδυναμίας, ζάλης, κόπωσης ή υπνηλίας
- εξάνθημα
- φαγούρα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία στο ορθό

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αναιμία - τα σημεία περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, αίσθημα κόπωσης ή ζάλης, δυσκολία στην αναπνοή ή χλωμή εμφάνιση και χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο «λευκοκυττάρων», ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις
- υψηλό επίπεδο «ηωσινοφίλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) - αυτό μπορεί να συμβεί εάν έχετε φλεγμονή
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- προβλήματα καρδιακού ρυθμού
- σπασμοί
- νευρική βλάβη (νευροπάθεια)
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός - εμφανίζεται στο καρδιογράφημα (ΗΚΓ), αίσθημα παλμών, αργός ή γρήγορος καρδιακός παλμός, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) - αυτό μπορεί να προκαλέσει έντονο στομαχικό πόνο
- διακοπή της παροχής οξυγόνου στον σπλήνα (έμφρακτο του σπληνός) - αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό στομαχικό πόνο
- σοβαρά νεφρικά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν αυξημένη ή μειωμένη ούρηση, με ούρα διαφορετικού χρώματος από το συνηθισμένο
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- βήχας, λόξυγκας
- αιμορραγίες της μύτης
- σοβαρός, οξύς πόνος στο στήθος κατά την εισπνοή (πλευριτικός πόνος)
- διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα
- τρόμος
- υψηλά ή χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- έλκη στόματος
- ρίγη, γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- πόνος, πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- κατακράτηση νερού (οίδημα)
- προβλήματα εμμήνου ρύσης (μη φυσιολογική κοιλιακή αιμορραγία)
- ανικανότητα ύπνου (αϋπνία)
- πλήρης ή μερική ανικανότητα ομιλίας
- πρήξιμο του στόματος
- ανώμαλα όνειρα ή δυσκολία στον ύπνο
- προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- φλεγμονή βλεννογόνου
- βουλωμένη μύτη
- δυσκολία στην αναπνοή
- δυσφορία στο στήθος
- αίσθημα φουσκώματος
- ήπια έως σοβαρή ναυτία, έμετος, κράμπες και διάρροια, συνήθως προκαλούμενα από έναν ιό, στομαχικός πόνος
- ρέψιμο
- αίσθηση εκνευρισμού

Σπάνιες: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- πνευμονία - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας και παραγωγή δυσχρωματισμένου φλέγματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση), αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες και την καρδιά σας
- αιματολογικά προβλήματα όπως μη φυσιολογική πήξη του αίματος ή παρατεταμένη αιμορραγία
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση δέρματος
- νοητικά προβλήματα όπως το να ακούτε φωνές ή να βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν
- λιποθυμία
- ύπαρξη προβλημάτων σκέψης ή ομιλίας, ύπαρξη σπασμωδικών κινήσεων, ιδιαίτερα στα χέρια σας, που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα άκρα
- ύπαρξη ενός τυφλού ή σκοτεινού σημείου στο οπτικό σας πεδίο
- καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή που θα μπορούσε να οδηγήσει στη διακοπή των καρδιακών παλμών και τον θάνατο, προβλήματα καρδιακού ρυθμού, με αιφνίδιο θάνατο
- θρόμβοι αίματος στα πόδια σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) - τα σημεία περιλαμβάνουν έντονο πόνο ή πρήξιμο των ποδιών
- θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας ή πόνο κατά την αναπνοή
- αιμορραγία μέσα στο στομάχι ή το έντερό σας - τα σημεία περιλαμβάνουν αίμα στον έμετο ή στα κόπρανά σας
- αποκλεισμός του εντέρου σας (εντερική απόφραξη), ιδιαίτερα στον «ειλέο». Ο αποκλεισμός θα εμποδίσει τα περιεχόμενα του εντέρου σας από το να περάσουν μέσω του κάτω τμήματος του εντέρου - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα φουσκώματος, έμετο, σοβαρή δυσκοιλιότητα, απώλεια της όρεξης και κράμπες
- «ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο» όταν τα ερυθροκύτταρα διασπώνται (αιμόλυση), το οποίο μπορεί να συμβεί με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια
- «πανκυτταροπενία», χαμηλά επίπεδα όλων των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια) που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- μεγάλοι μωβ δυσχρωματισμοί του δέρματος (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
- πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας.
- κατάθλιψη
- διπλωπία
- πόνος στους μαστούς
- μη σωστή λειτουργία των επινεφριδίων - αυτό μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, δυσχρωματισμό του δέρματος
- μη σωστή λειτουργία της υπόφυσης - αυτό μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα στο αίμα ορισμένων ορμονών που επηρεάζουν τη λειτουργία των γεννητικών οργάνων των ανδρών ή των γυναικών
- προβλήματα ακοής

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ψευδοαλδοστερονισμός, που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή αρτηριακή πίεση με χαμηλό επίπεδο καλίου (φαίνεται στην εξέταση αίματος)
- ορισμένοι ασθενείς έχουν επίσης αναφέρει αίσθημα σύγχυσης μετά από τη λήψη του Noxafil.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Noxafil**

Η δραστική ουσία στο Noxafil είναι η ποσακοναζόλη. Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ποσακοναζόλης.

Τα άλλα συστατικά είναι: οξική ηλεκτρική υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), οξείδιο πυριτίου οδοντικού τύπου, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκης, κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172).

#### **Εμφάνιση του Noxafil και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Noxafil έχουν επικάλυψη κίτρινου χρώματος και σχήμα καφακίου, είναι χαραγμένα με «100» στη μία πλευρά και συσκευασμένα σε μία κυψέλη σε κουτιά των 24 (2x12) ή των 96 (8x12) δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

##### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

##### Παρασκευαστής

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dproc\_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  
dproc\_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 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dproc\_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  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com



**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Noxafil 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Noxafil
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Noxafil
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Noxafil και ποια είναι η χρήση του

Το Noxafil περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται ποσακοναζόλη. Αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμυκητιασικά». Το Noxafil χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία πολλών διαφορετικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Το Noxafil δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων τύπων μυκήτων που μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις.

Το Noxafil μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων όταν άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα δεν έχουν δράσει ή έπρεπε να σταματήσετε να τα παίρνετε:

- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β ή ιτρακοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Fusarium*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ή όταν η αμφοτερικίνη Β έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες που προκαλούν τις καταστάσεις γνωστές ως «χρωμοβλαστομυκητίαση» και «μυκήτωμα», οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή όταν η ιτρακοναζόλη έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από έναν μύκητα που ονομάζεται *Coccidioides*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία ή περισσότερες από τις αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν.

Το Noxafil μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας μυκητιασικής λοίμωξης, όπως:

- ασθενείς που έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της λήψης χημειοθεραπείας για «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ) ή «μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα» (ΜΔΣ)

- ασθενείς που λαμβάνουν «υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής» έπειτα από «μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων» (HSCT).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Noxafil

### Μην χρησιμοποιήσετε το Noxafil

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ποσακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη, κινιδίνη, οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβόδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, ή μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη.

Μην χρησιμοποιήσετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

Βλ. «Άλλα φάρμακα και Noxafil» παρακάτω για πληροφορίες σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με Noxafil.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Noxafil, εάν:

- είχατε αλλεργική αντίδραση σε κάποιο άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η βορικοναζόλη.
- έχετε ή είχατε κάποτε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Noxafil.
- έχετε μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που ονομάζεται παρατεταμένο διάστημα QTc
- έχετε αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε πολύ βραδύ καρδιακό παλμό
- έχετε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- παίρνετε βινκριστίνη, βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκας» (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Noxafil.

### Παιδιά

Το Noxafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά (ηλικίας 17 ετών και κάτω).

### Άλλα φάρμακα και Noxafil

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### Μην πάρετε το Noxafil εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων)
- πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της Tourette και της ψυχικής νόσου)
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).

Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των παρακάτω φαρμάκων στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού σας.

- οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβάδους όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών. Το Noxafil μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της ροής του αίματος στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών σας και θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε αυτά.
- μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Μην πάρετε το Noxafil εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

### Άλλα φάρμακα

Δείτε τη λίστα των φαρμάκων που δίνεται παραπάνω τα οποία δεν πρέπει να λαμβάνονται ενώ παίρνετε το Noxafil. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού ο οποίος μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με ποσακοναζόλη. Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Noxafil, αυξάνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Noxafil, μειώνοντας την ποσότητα του Noxafil στο αίμα:

- ριφαμπουτίνη και ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων). Εάν παίρνετε ήδη ριφαμπουτίνη, θα χρειαστείτε εξετάσεις αίματος και θα χρειαστεί να προσέξετε για ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπουτίνης.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη σπασμών, συμπεριλαμβανομένης της φαινοϊτίνης, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης ή της πριμιδόνης.
- εφαιβιρένζη και φουσαμπρεναβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Το Noxafil μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων, αυξάνοντας την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν:

- τη βινκριστίνη, τη βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκα» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- την κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- το τακρόλιμους και το σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- τη ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, τα οποία ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης (συμπεριλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, που χορηγούνται μαζί με ριτοναβίρη)
- τη μιδαζολάμη, την τριαζολάμη, την αλπραζολάμη ή άλλες «βενζοδιαζεπίνες» (χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή μυοχαλαρωτικά)
- τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, τη νιφεδιπίνη, τη νισολδιπίνη ή άλλους «αναστολείς διαύλων ασβεστίου» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- τη διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας)
- τη γλιπιζίδη ή άλλες «σουλφονουλορίες» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του υψηλού σακχάρου αίματος)

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Noxafil.

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Noxafil.

Μην χρησιμοποιήσετε το Noxafil εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ χρησιμοποιείτε το Noxafil. Εάν μείνετε έγκυος ενώ χρησιμοποιείτε το Noxafil, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενώ χρησιμοποιείτε το Noxafil. Αυτό ισχύει επειδή μικρές ποσότητες μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη, υπνηλία ή να έχετε θαμπή όραση ενώ παίρνετε το Noxafil, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Το Noxafil περιέχει νάτριο**

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 924 mg νατρίου (που βρίσκεται στο επιτραπέζιο αλάτι). Αυτό ισοδυναμεί με το 46 % της μέγιστης ημερήσιας συνιστώμενης πρόσληψης με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Ενημερώστε τον φαρμακοποιό ή τον ιατρό σας εάν χρειάζεστε Noxafil 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ημερησίως για μία παρατεταμένη περίοδο, ειδικά εάν σας έχουν συμβουλέψει να ακολουθήσετε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη άλατος (νατρίου).

### **Το Noxafil περιέχει κυκλοδεξτρίνη**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 6.680 mg κυκλοδεξτρίνης ανά φιαλίδιο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Noxafil**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα και 300 mg μία φορά ημερησίως μετέπειτα.

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα αραιωθεί στη σωστή συγκέντρωση από τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας.

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα προετοιμάζεται και θα σας χορηγείται πάντα από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Το Noxafil θα σας χορηγηθεί:

- μέσω ενός πλαστικού σωλήνα τοποθετημένου στη φλέβα σας (ενδοφλέβια έγχυση)
- συνήθως εντός χρονικής διάρκειας 30 έως 90 λεπτών

Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε ή από το χρονικό διάστημα που το ανοσοποιητικό σας σύστημα δεν λειτουργεί σωστά και μπορεί να προσαρμοστεί ατομικά για εσάς από τον γιατρό σας. Μην προσαρμόζετε τη δόση σας μόνοι σας προτού συμβουλευθείτε τον γιατρό σας και μην αλλάζετε το θεραπευτικό σχήμα σας.

### **Εάν έχει παραλειφθεί μία δόση του Noxafil**

Καθώς αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, δεν είναι πιθανό να παραληφθεί κάποια δόση. Ωστόσο, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν νομίζετε ότι έχει παραληφθεί κάποια δόση.

### **Όταν η θεραπεία με Noxafil διακοπεί από τον γιατρό σας, δεν θα πρέπει να εμφανίσετε καμία επίδραση**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αγωγή:**

- ναυτία ή έμετο (αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία), διάρροια,
- σημεία ηπατικών προβλημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή λευκωπά κόπρανα, αίσθημα αδιαθεσίας χωρίς αιτία, στομαχικά προβλήματα, απώλεια όρεξης ή ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- αλλεργική αντίδραση

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- μεταβολή στο επίπεδο αλάτων στο αίμα σας που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος, τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα σύγχυσης ή αδυναμίας
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, φαγούρα, ανατρίχιασμα, αγκύλωση ή κάψιμο
- πρήξιμο, κοκκίνισμα και ευαισθησία κατά μήκος της φλέβας στην οποία χορηγήθηκε το Noxafil
- πονοκέφαλος
- χαμηλά επίπεδα καλίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης, στομαχικός πόνος ή στομαχική διαταραχή, αέρια, ξηροστομία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης σας
- καούρα (ένα αίσθημα καψίματος στο στήθος που ανεβαίνει μέχρι τον λαιμό)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετερόφιλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις και εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- πυρετός
- αίσθημα αδυναμίας, ζάλης, κόπωσης ή υπνηλίας
- εξάνθημα
- φαγούρα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία στο ορθό

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αναιμία - τα σημεία περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, αίσθημα κόπωσης ή ζάλης, δυσκολία στην αναπνοή ή χλωμή εμφάνιση και χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο «λευκοκυττάρων», ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις
- υψηλό επίπεδο «ηωσινοφίλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) - αυτό μπορεί να συμβεί εάν έχετε φλεγμονή
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- προβλήματα καρδιακού ρυθμού
- σπασμοί
- νευρική βλάβη (νευροπάθεια)
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός - εμφανίζεται στο καρδιογράφημα (ΗΚΓ), αίσθημα παλμών, αργός ή γρήγορος καρδιακός παλμός, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) - αυτό μπορεί να προκαλέσει έντονο στομαχικό πόνο
- διακοπή της παροχής οξυγόνου στον σπλήνα (έμφρακτο του σπληνός) - αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό στομαχικό πόνο
- σοβαρά νεφρικά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν αυξημένη ή μειωμένη ούρηση, με ούρα διαφορετικού χρώματος από το συνηθισμένο
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- βήχας, λόξυγκας
- αιμορραγίες της μύτης
- σοβαρός, οξύς πόνος στο στήθος κατά την εισπνοή (πλευριτικός πόνος)
- διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα
- τρόμος
- υψηλά ή χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- έλκη στόματος
- ρίγη, γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- πόνος, πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- κατακράτηση νερού (οίδημα)
- προβλήματα εμμήνου ρύσης (μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία)
- ανικανότητα ύπνου (αϋπνία)
- πλήρης ή μερική ανικανότητα ομιλίας
- πρήξιμο του στόματος
- ανώμαλα όνειρα ή δυσκολία στον ύπνο
- προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- φλεγμονή βλεννογόνου
- βουλωμένη μύτη
- δυσκολία στην αναπνοή
- δυσφορία στο στήθος
- αίσθημα φουσκώματος
- ήπια έως σοβαρή ναυτία, έμετος, κράμπες και διάρροια, συνήθως προκαλούμενα από έναν ιό, στομαχικός πόνος
- ρέψιμο
- αίσθηση εκνευρισμού

- φλεγμονή ή πόνος στη θέση ένεσης

Σπάνιες: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- πνευμονία - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας και παραγωγή δυσχρωματισμένου φλέγματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση), αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες και την καρδιά σας
- αιματολογικά προβλήματα όπως μη φυσιολογική πήξη του αίματος ή παρατεταμένη αιμορραγία
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου εκτεταμένου φλυκταινώδους εξανθήματος και απολέπισης του δέρματος
- νοητικά προβλήματα όπως το να ακούτε φωνές ή να βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν
- λιποθυμία
- ύπαρξη προβλημάτων σκέψης ή ομιλίας, ύπαρξη σπασμωδικών κινήσεων, ιδιαίτερα στα χέρια σας, που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα άκρα
- ύπαρξη ενός τυφλού ή σκοτεινού σημείου στο οπτικό σας πεδίο
- καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή που θα μπορούσε να οδηγήσει στη διακοπή των καρδιακών παλμών και τον θάνατο, προβλήματα καρδιακού ρυθμού, με αιφνίδιο θάνατο
- θρόμβοι αίματος στα πόδια σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) - τα σημεία περιλαμβάνουν έντονο πόνο ή πρήξιμο των ποδιών
- θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας ή πόνο κατά την αναπνοή
- αιμορραγία μέσα στο στομάχι ή το έντερό σας - τα σημεία περιλαμβάνουν αίμα στον έμετο ή στα κόπρανά σας
- αποκλεισμός του εντέρου σας (εντερική απόφραξη), ιδιαίτερα στον «ειλεό». Ο αποκλεισμός θα εμποδίσει τα περιεχόμενα του εντέρου σας από το να περάσουν μέσω του κάτω τμήματος του εντέρου - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα φουσκώματος, έμετο, σοβαρή δυσκοιλιότητα, απώλεια της όρεξης και κράμπες
- «ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο» όταν τα ερυθροκύτταρα διασπώνται (αιμόλυση), το οποίο μπορεί να συμβεί με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια
- «πανκυτταροπενία», χαμηλά επίπεδα όλων των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια) που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- μεγάλοι μωβ δυσχρωματισμοί του δέρματος (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
- πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας.
- κατάθλιψη
- διπλωπία
- πόνος στους μαστούς
- μη σωστή λειτουργία των επινεφριδίων - αυτό μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, δυσχρωματισμό του δέρματος
- μη σωστή λειτουργία της υπόφυσης - αυτό μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα στο αίμα ορισμένων ορμονών που επηρεάζουν τη λειτουργία των γεννητικών οργάνων των ανδρών ή των γυναικών
- προβλήματα ακοής

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ψευδοαλδοστερονισμός, που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή αρτηριακή πίεση με χαμηλό επίπεδο καλίου (φαίνεται στην εξέταση αίματος)
- ορισμένοι ασθενείς έχουν επίσης αναφέρει αίσθημα σύγχυσης μετά τη λήψη του Noxafil.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.



### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Noxafil**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C).
- Αφού προετοιμαστεί, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C (σε ψυγείο). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Noxafil**

Η δραστική ουσία είναι η ποσακοναζόλη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ποσακοναζόλης.

Τα άλλα συστατικά είναι: Νατριούχος Σουλφοβουτυλαιθερο β-κυκλοδεξτρίνη (SBECD), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, υδροχλωρικό οξύ (πυκνό), υδροξείδιο νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Noxafil και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο υγρό. Οι διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος.

Το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμο σε ένα υάλινο φιαλίδιο μίας χρήσης, κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγιση αλουμινίου.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

#### Παρασκευαστής

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dproc\_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  
dproc\_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 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dproc\_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  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χορήγησης για το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Εξισορροπήστε το ψυχθέν φιαλίδιο του Noxafil σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μεταφέρετε άσηπτα 16,7 mL ποσακοναζόλης σε έναν ενδοφλέβιο σάκο (ή φιάλη) που περιέχει ένα συμβατό αραιωτικό μέσο (βλ. παρακάτω τον κατάλογο των αραιωτικών μέσων), χρησιμοποιώντας όγκο που να κυμαίνεται από 150 mL έως 283 mL, ανάλογα με την τελική συγκέντρωση που πρέπει να επιτευχθεί (όχι χαμηλότερη από 1 mg/mL και όχι υψηλότερη από 2 mg/mL).
- Χορηγήστε μέσω μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής, συμπεριλαμβανομένου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ενός περιφερικά εισαγόμενου κεντρικού καθετήρα (PICC), με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα περίπου 90 λεπτών. Το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν θα πρέπει να δίνεται με χορήγηση εφόδου (bolus).
- Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, μία εφάπαξ έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, με τον κατάλληλο όγκο ώστε να επιτευχθεί αραιώση μέχρι τα 2 mg/mL περίπου. Όταν χορηγείται μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε χρονικό διάστημα περίπου 30 λεπτών.  
**Σημείωση: Σε κλινικές δοκιμές, πολλαπλές περιφερικές εγχύσεις χορηγούμενες μέσω της ίδιας φλέβας, οδήγησαν σε αντιδράσεις της θέσης έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8).**
- Το Noxafil προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να εγχυθούν την ίδια χρονική στιγμή μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου) με το Noxafil πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Αμικασίνη θειική
Κασποφουνγκίνη
Σιπροφλοξασίνη
Δαπτομυκίνη
Δοβουταμίνη υδροχλωρική
Φαμοτιδίνη
Φιλγραστίμη
Γενταμικίνη θειική
Υδρομορφόνη υδροχλωρική
Λεβοφλοξασίνη
Λοραζεπάμη
Μεροπενέμη
Μικαφουγκίνη
Μορφίνη θειική
Νορεπινεφρίνη διτρυγική
Χλωριούχο κάλιο
Βανκομυκίνη υδροχλωρική

Οποιοδήποτε προϊόν που δεν αναφέρεται στον παραπάνω πίνακα δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Noxafil μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου).

Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη πριν τη χορήγηση. Το διάλυμα του Noxafil κυμαίνεται από άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο. Οι διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το Noxafil δεν πρέπει να αραιώνεται με:

Γαλακτικό διάλυμα Ringer
5 % δεξτρόζη με Γαλακτικό διάλυμα Ringer
4,2 % όξινο ανθρακικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται παρακάτω:

- 5 % δεξτρόζη σε νερό
- 0,9 % χλωριούχο νάτριο
- 0,45 % χλωριούχο νάτριο
- 5 % δεξτρόζη και 0,45 % χλωριούχο νάτριο
- 5 % δεξτρόζη και 0,9 % χλωριούχο νάτριο
- 5 % δεξτρόζη και 20 mEq KCl