

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 40 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensioonis.

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 10 mg naatriumbensoati (E211) 5 ml suspensioonis.

See ravimpreparaat sisaldab kuni 1,25 mg bensüülalkoholi 5 ml suspensioonis.

See ravimpreparaat sisaldab kuni 24,75 mg propüleenglükooli (E1520) 5 ml suspensioonis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Valge suspensioon

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Noxafil suukaudne suspensioon on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidioidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- orofarüingeaalne kandidiaas: esimese rea ravimina raske haigusega patsientidel või immuunsüsteemi puudulikkusega patsientidel, kellel haigus eeldatavalt ei allu lokaalsele ravile.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Noxafil suukaudne suspensioon on samuti näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks:

- patsientidel, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoterapiat ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse korral suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Kasutamist invasiivse aspergilloosi esimeses ravis vt palun Noxafil infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentsete tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada arst, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

Noxafil suukaudse suspensiooni mitte-asendatavus Noxafil tablettidega või Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga

Noxafil suukaudne suspensioon on näidustatud ainult täiskasvanute vanuserühmale (≥ 18 -aastased). Lastele vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat on saadaval teine ravimvorm (Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti).

Suukaudset suspensiooni ei tohi kasutada vaheldumisi tablettidega ega gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga, kuna annustamissagedused, toiduga manustamine ja saavutatavad plasmakontsentratsioonid on erinevad. Seetõttu tuleb mõlema ravimvormi puhul järgida spetsiifilisi annusesoovitusi.

Annustamine

Noxafil on saadaval ka 100 mg gastroresistentse tabletina, 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioonina ja 300 mg gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustina. Noxafil tabletid tagavad üldiselt suuremad ravimi ekspositsioonid plasmas võrreldes Noxafil suukaudse suspensiooniga nii koos toiduga kui ka tühja kõhuga manustamisel. Seetõttu on plasmakontsentratsioonide optimeerimisel suukaudse suspensiooni asemel eelistatud ravimvormiks tabletid.

Soovitavad annused on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitav annus täiskasvanutel vastavalt näidustusele

Näidustus	Annus ja ravi kestus (Vt lõik 5.2)
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad patsiendid, kes ei talu esmavaliku ravimeid	200 mg (5 ml) neli korda ööpäevas. Alternatiivina võivad patsiendid, kes taluvad toitu või toidulisandit, võtta 400 mg (10 ml) kaks korda ööpäevas toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immunosupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
Orofarüngeaalne kandidiaas	Algannus 200 mg (5 ml) üks kord ööpäevas esimesel päeval, seejärel 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas 13 päeva vältel. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Noxafil annus manustada toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda neil patsientidel, kes ei talu toitu.
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	200 mg (5 ml) kolm korda ööpäevas. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Noxafil annus manustada toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda neil patsientidel, kes ei talu toitu. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immunosupressioonist taastumisest. AML-i (äge müeloidne leukeemia) või MDS-iga (müelodüsplastiline sündroom) patsientidel tuleb profülaktilist ravi Noxafiliga alustada mitu päeva enne neutropeenia eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm^3 kohta.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju posakonasooli farmakokineetikale ei ole ette näha ja annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Piiratud andmed maksakahjustuse (sealhulgas kroonilise maksahaiguse Childi-Pugh' klass C) mõju kohta posakonasooli farmakokineetikale näitavad ekspositsiooni suurenemist plasmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid ei viita annuse kohandamise vajadusele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Suurema plasmasisalduse tekkevõimaluse tõttu tuleb siiski olla ettevaatlik.

Lapsed

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Laste vanuserühmale on saadaval kaks muud ravimvormi, Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti ning Noxafil tabletid.

Manustamisviis

Suukaudne

Suukaudset suspensiooni tuleb enne kasutamist tugevalt loksutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga, sest see võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli pikenemiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) patsientidele venetoklaksi ravi alustamise ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb posakonasooli ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme kerge kuni mõõdukat tõusu ja/või kliinilist hepatiiti).

Maksafunktsiooni tõusnud laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid.

Maksakahjustusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega piiratud kliinilise kogemuse ja võimaluse tõttu, et posakonasooli tase plasmas võib neil patsientidel olla kõrgem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida posakonasooliga ravi alguses ja ravi käigus. Patsiente, kellel ravi ajal posakonasooliga tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja

bilirubiini). Kaaluda tuleb posakonasooli manustamise lõpetamist, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

QTc-intervalli pikenemine

Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Posakonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Posakonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmiaseisundid, nagu:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine;
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral;
- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (teised, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasooliga ravi alustamist ning selle ajal.

Ravimite koostoimed

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleb posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

Midasolaam ja teised bensodiasepiinid

Pikenenud sedatsiooni ohu ja võimaliku respiratoorse depressiooni riski tõttu tuleb posakonasooli samaaegset manustamist koos mis tahes CYP3A4 vahendusel metaboliseeritava bensodiasepiiniga (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) kaaluda ainult kindla vajaduse korral. Kaaluda tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Vinkristiini toksilisus

Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimetega, sh krampid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli tohib kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite, sh posakonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraat venetoklaksiga võib suurendada venetoklaksi toksilisust, sh riski tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) ja neutropeenia tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Täpsemaid juhiseid vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambivastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon), efavirens ja tsimetidiin

Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

Gastrointestinaalne düsfunktsioon

Andmed farmakokineetika kohta raske gastrointestinaalse düsfunktsiooniga (nt raske kõhulahtisus) patsientidel on piiratud. Patsiente, kellel esineb raske kõhulahtisus või oksendamise, tuleb hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemise suhtes.

Glükoos

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensioonis. Päriliku harvaesineva glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Naatriumbensoaat

Ravim sisaldab 10 mg naatriumbensoaati (E211) 5 ml suspensioonis.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab kuni 1,25 mg bensüülalkoholi 5 ml suspensioonis. Bensüülalkohol võib põhjustada anafülaktoidseid reaktsioone.

Propüleenglükool

Ravim sisaldab kuni 24,75 mg propüleenglükooli (E1520) 5 ml suspensioonis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed posakonasoolile

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (näiteks verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

Rifabutiin

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-i (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) vastavalt 57%-ni ja 51%-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vt ka allpool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele.

Efavirens

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 45% ja 50%. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Fosamprenaviir

Fosamprenaviiri kombineerimine posakonasooliga võib vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemist. Korduv fosamprenaviiri annuste manustamine (700 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva) alandas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 1. päeval, 200 mg kaks korda ööpäevas 2. päeval ja 400 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 21% ja 23%. Posakonasooli mõju fosamprenaviiri tasemetele fosamprenaviiri manustamisel koos ritonaviiriga ei ole teada.

Fenütoiin

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 41% ja 50%. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Posakonasooli plasmakontsentratsioonid (C_{max} ja AUC) vähenesid 39%, kui posakonasooli manustati koos tsimetidiiniga (400 mg kaks korda ööpäevas), mis oli tingitud imendumise vähenemisest (tõenäoliselt tänu maohappe produktsiooni vähenemisele). Võimalusel tuleb vältida posakonasooli manustamist koos H₂-retseptori antagonistidega.

Sarnaselt vähenesid 400 mg posakonasooli manustamisel koos esomeprasooliga (40 mg ööpäevas) keskmine C_{max} ja AUC, vastavalt 46% ja 32%, võrreldes 400 mg posakonasooli annuse

manustamisega üksi. Võimalusel tuleb vältida posakonasooli manustamist koos prootonpumba inhibiitoritega.

Toit

Toit suurendab oluliselt posakonasooli imendumist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Posakonasooli toimed teistele ravimitele

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli koosmanustamine CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide intravenoosel koosmanustamisel ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kooskasutamisel CYP3A4 substraatidega, mis on manustatud suukaudselt ja mille suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida. Mitmeid koostoimete uuringuid viidi läbi tervetel vabatahtlikel, kellel ilmnis tugevam posakonasooli toime võrreldes sama annuse manustanud patsientidega. Posakonasooli toime CYP3A4 substraatidele võib patsientidel olla mõnevõrra madalam kui on täheldatud tervetel vabatahtlikel ning eeldatavasti on see patsientide hulgas erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooliga koosmanustamise mõju CYP3A4 substraatide plasmatasemetele võib samuti patsientidel erineda, kui just posakonasooli ei manustata rangelt standardiseeritud viisil koos toiduga, mis oluliselt mõjutab posakonasooli toimet (vt lõik 5.2).

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid)

Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid

Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihüdroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimiseni. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (näiteks simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin)

Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Koosmanustamisel posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rabadmüolüüsi tekkega (vt lõik 4.3).

Igihalja (Vinca) alkaloidid

Enamus igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) on CYP3A4 substraadid. Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud tõsiste kõrvaltoimete (vt lõik 4.4). Posakonasool võib suurendada igihalja alkaloidide kontsentratsioone plasmas, mis võib viia neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteneni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi.

Rifabutiin

Posakonasool suurendas rifabutiini C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 31% ja 72%. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool rifabutiini toimet posakonasooli plasmatasemetele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (näiteks uveiid) tekkimist.

Siroliimus

Korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni annuste (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena) C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 6,7 korda ja 8,9 korda (vahemikus 3,1...17,5 korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli koosmanustamine siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleb võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust oluliselt vähendada ravi alustamisel posakonasooliga ning siroliimuse kontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasooliga ravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC-i vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutada alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa, ning hoolikalt jälgida kliinilisi nähte ja sümptomeid, laboratoorseid näitajaid ja koe biopsiaid.

Tsüklosporiin

Südametransplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (näiteks ligikaudu kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasooliga ravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

Takroliimus

Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 121% ja 358%. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasoolravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (näiteks ühe kolmandiku võrra hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse plasmataset hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasooliga ravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

HIV-i proteaasi inhibiitorid

Kuna HIV-i proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende retroviirusevastaste ainete plasmatasete tõusu posakonasooli toimele. Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 2,6 korda ja 3,7 korda (vahemikus 1,2...26 korda). Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,5 korda ja 2,5 korda (vahemikus 0,9...4,1 korda). Posakonasooli lisamist atasanaviiriravile või atasanaviir plus ritonaviiriravile seostati bilirubiini plasmatasete tõusuga. Retroviirusevastaste ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid

Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,05 mg/kg) plasmakontsentratsiooni (AUC) 83%. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,4 mg ühekordne annus) C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,3 ja 4,6 korda (vahemikus 1,7...6,4 korda); posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine annuses 400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva

jooksul suurendas intravenoosse midasolaami C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 1,6 ja 6,2 korda (vahemikus 1,6...7,6 korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus) C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 2,2 ja 4,5 korda. Lisaks suurendas koosmanustatud posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3...4 tunnilt kuni 8...10 tunnini.

Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav koosmanustamisel posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist (vt lõik 4.4).

CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin)

Koosmanustamisel posakonasooliga soovitatakse regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimist. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

Digoksiin

Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasooliga ravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

Sulfoniüluuread

Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

All-trans-retiinhape (ATRA) ehk tretinoiin

Kuna ATRA metabolism toimub maksa CYP450 ensüümide, eeskätt CYP3A4 vahendusel, võib posakonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) samaaegne manustamine suurendada ekspositsiooni tretinoiinile, mis põhjustab suurenenud toksilisust (eeskätt hüperkaltseemiat). Ravi ajal posakonasooliga ja ravile järgnevatel päevadel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ning vajadusel kaaluda selle järgi tretinoiini annuse adekvaatset kohandamist.

Venetoklaks

Võrreldes eraldi manustatava 400 mg venetoklaksiga suurendas tugeva CYP3A inhibiitori 300 mg posakonasooli koosmanustamine 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga 7 päeva jooksul 12 patsiendile venetoklaksi C_{\max} väärtust vastavalt 1,6-kordselt ja 1,9-kordselt ning AUC-d 1,9-kordselt ja 2,4-kordselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vaata venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasooliga ravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Posakonasoolil ei olnud mõju isaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 180 mg/kg (ületab tervetel vabatahtlikel annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas täheldatud püsikontsentratsiooni staadiumi plasmasisaldust 1,7 korda) ja emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas täheldatud plasmasisaldust 2,2 korda). Kliiniline kogemus posakonasooli võimaliku mõju hindamisel inimese fertiilsusele puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Et posakonasooli kasutamisel on täheldatud teatud kõrvaltoimeid (näiteks pearinglus, unisus jne), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet, on vajalik ettevaatus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, pürektsia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi*

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Neutropeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia, põrnainfarkt
Harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon
Harv	Ülitundlikkusreaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Harv	Neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres, pseudoaldosteronism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Elektrolüütide tasakaalu häire, anoreksia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneemia
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia, hüpo-glükeemia
Pühhaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, unehäire
Harv	Pühhootiline häire, depressioon
Närvisüsteemi häired	
Sage	Paresteesia, pearinglus, unisus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
Aeg-ajalt	Konvulsioonid, neuropaatia, hüpesteesia, treemor, kõnelemisvõimetus, unetus
Harv	Tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, minestus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Hägune nägemine, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine
Harv	Diploopia, skotoom

Kõrva ja labürindi kahjustused	
Harv	Kuulmislangus
Südame häired	
Aeg-ajalt	Pikenenud QT sündroom [§] , muutused elektrokardiogrammis [§] , palpitatsioonid, bradükardia, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia, tahhükardia
Harv	<i>Torsades de pointes</i> , äkksurm, ventrikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, vaskuliit
Harv	Kopsuemboolia, süvaveenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Kõha, ninaverejooks, luksumine, ninakinnisus, pleuriitiline valu, tahhüpnöe
Harv	Pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, meteorism, kõhukinnisus, pärapüürkonna ebamugavustunne
Aeg-ajalt	Pankreatiit, kõhupuhitus, enteriit, ebamugavustunne ülakõhus, röhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu turse
Harv	Seedetrakti verejooks, soolesulgus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ASAT, suurenenud ALAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliseline fosfataas, suurenenud GGT)
Aeg-ajalt	Hepatotsellulaarne kahjustus, hepatiit, ikterus, hepatomegalia, kolestaas, hepatotoksilisus, maksa funktsiooni häire
Harv	Maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, hepatosplenomegalia, maksa hellus, motorika häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt	Suuhaavand, alopeetsia, dermatiit, erüteem, täppverevalumid
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Selja-, kaela-, jäsme-, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus
Harv	Neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Menstruatsioonihäire
Harv	Rinnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Püreksia (palavik), astenia, väsimus
Aeg-ajalt	Turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavustunne rindkeres, ravimitalumatus, närvilisus, limaskestapõletik
Harv	Keeleturse, näoturse
Uuringud	
Aeg-ajalt	Ravimite plasmatasemete muutused, vere fosforisisalduse langus, kõrvalekalle rindkere röntgenülesvõttel

* Põhineb suukaudse suspensiooni, gastroresistentsete tablettide, infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga tähdeldatud kõrvaltoimetel.

§ Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Posakonasooli suukaudse suspensiooni turuletulekujärgselt on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni kuni 1600 mg ööpäevas, kõrvaltoimeid, mis oleks erinenud nendest, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis posakonasooli suukaudset suspensiooni 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Spetsiifiline ravi posakonasooli üleannustamise korral puudub. Üleannustamise ravi on toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid;
ATC-kood: J02AC04.

Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüüm lanosterool-14 α -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et posakonasool on toimiv *Rhizomucor*'i, *Mucor*'i ja *Rhizopus*'e liikide suhtes; kliinilised andmed on siiski veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Olemas on järgmised *in vitro* andmed, kuid nende kliiniline tähendus on teadmata. Seireuuringus, mis viidi läbi aastatel 2010...2018 kogutud > 3000 hallituse kliinilise isolaadiga, olid 90% mitte-*Aspergillus* seentel *in vitro* minimaalsed inhibeervad kontsentratsioonid (MIK) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

Aspergillus spp. epidemioloogilised piirväärtused

Kasutades Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) meetodit, on kindlaks määratud posakonasooli epidemioloogilised piirväärtused (*Epidemiological Cut-off (ECOFF) Values*), mis eristavad looduslikku populatsiooni omandatud resistentsusega isolaatidest.

EUCAST-i ECOFF-i väärtused:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l

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

Antud hetkel on ebapiisavalt andmeid *Aspergillus* spp. kliiniliste murdepunktide määramiseks. ECOFF-i väärtused ei ole võrdelised kliiniliste murdepunktidega.

Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid posakonasoolile (tundlik (T), resistentne (R)):

- *Candida albicans*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Kliiniliste murdepunktide määramiseks teistele *Candida* liikidele on hetkel andmeid ebapiisavalt.

Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuks täiendavat eelist.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Täheldati korrelatsiooni ravimi üldise toime, jagatuna MIK-iga (AUC/MIK), ja kliinilise efektiivsuse vahel. *Aspergillus*'e nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~ 200. On väga tähtis, et *Aspergillus*'e nakkusega isikutel saavutataks maksimaalsed plasmatasemed (vt lõigud 4.2 ja 5.2 soovitatavad annustamisskeemid ja toidu mõju imendumisele).

Kliiniline kogemus

Posakonasooli suukaudse suspensiooni uuringute kokkuvõte

Invasiivne aspergilloos

Mittevõrdlevas teise valiku ravi uuringus (uuring 0041) hinnati posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist jaotatud annustes 800 mg ööpäevas invasiivse aspergilloosi raviks patsientidel, kes ei reageerinud ravile amfoteritsiin B (kaasa arvatud liposoompreparaadid) või itrakonooliga, või patsientidel, kes ei talunud neid ravimpreparaate. Kliinilist tulemit võrreldi välise kontrollrühmaga, mis moodustati meditsiiniliste andmete retrospektiivse ülevaatamise käigus. Väline kontrollrühm koosnes 86 patsiendist, kes said kasutuses olevat ravi (nagu ülalpool toodud) põhiliselt samal ajal ja samades uuringukohtades, kui posakonasooliga ravitavad patsiendid. Enamik aspergilloosi juhtudest nii posakonasooli rühmas (88%) kui ka välises kontrollrühmas (79%) loeti eelnenud ravile mitteallunuks.

Nagu näidatud tabelis 3, reageeris ravi lõpus efektiivselt ravile (täieliku või osalise taandumisega) 42% posakonasooliga ravitud patsienti võrreldes 26% välise kontrollrühma patsientidega. Siiski, kuna tegu ei olnud prospektiivse randomiseeritud kontrollitud uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi välise kontrollrühmaga käsitleda ettevaatlikult.

Tabel 3. Posakonasooli suukaudse suspensiooni üldine efektiivsus ravi lõpus invasiivse aspergilloosi korral võrreldes välise kontrollrühmaga

	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Väline kontrollrühm
Üldine ravile reageerimine	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Efektiivsus liigiti		
Kõik mükoloogiliselt kindlaks tehtud <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

11 patsienti 24-st, kellel oli tõestatud või tõenäoline fusarioos, raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooniga 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 212 päeva, mediaan 124 päeva. Kaheksateistkümnest patsiendist, kes ei talunud või kelle infektsioon ei allunud amfoteritsiin B-le või itrakonasoolile, reageeris ravile seitse patsienti.

Kromoblastomükoos/mütsetoom

9 patsienti 11-st raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 377 päeva, mediaan 268 päeva. Viiel patsiendil nendest oli *Fonsecaea pedrosoi* tekitatud kromoblastomükoos ja 4-l oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

Koktsidioidmükoos

11 patsienti 16-st raviti edukalt (ravi lõpus algtasemel esinenud haigusnähtude ja sümptomite täielik või osaline taandumine) posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 460 päeva, mediaan 296 päeva.

Asooli tüüpi ravimitele tundliku orofarüngaalse kandidiaasi ravi

Randomiseeritud kontrollitud (hindaja osas) pimeuuringus osalesid asooli tüüpi ravimitele tundlikku orofarüngaalset kandidiaasi põdevad HIV-i nakkusega patsiendid (enamiku patsientide analüüsides oli ravi alguses isoleeritud *C. albicans*). Esmane efektiivsuse näitaja oli kliiniline tulemus (määratletud kui täielik või osaline paranemine) 14-päevase ravi järgselt. Patsiendid said kas posakonasooli või flukonasooli suukaudset suspensiooni (mõlemat ravimit anti järgmiselt: 100 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning 100 mg üks kord ööpäevas 13 päeva vältel).

Ülaltoodud uuringu kliinilised ja mükoloogilised tulemused on näidatud allpool tabelis 4.

Posakonasool ei jäänud kliinilise tulemuse näitajate osas flukonasoolile alla ei 14. päeval ega 4 nädalat pärast ravi lõppu.

Tabel 4. Kliinilise tulemuse näitajad orofarüngaalse kandidiaasi korral

Tulemusnäitaja	Posakonasool	Flukonasool
Kliinilise tulemuse näitaja 14. päeval	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Kliinilise tulemuse näitaja 4 nädalat pärast ravi lõppu	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Kliinilise tulemuse näitaja oli määratletud kui juhtude arv, mille korral saavutati kliiniline ravivastus (osaline või täielik paranemine), jagatuna analüüsi sobivate juhtude koguarvuga.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika (uuringud 316 ja 1899)

Kahes randomiseeritud kontrollitud profülaktika uuringus osalesid patsiendid, kellel oli suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Uuring 316 oli randomiseeritud, topeltpime uuring allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) retsipientidel, kellel oli transplantaat-peremehe-vastu

¹ Hõlmab teisi vähem levinud või tundmatuid liike.

haigus (*graft versus host disease*, GVHD) ning kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli kapsleid annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 16 nädalat pärast randomiseerimist; haigestumust hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodil (ajavahemik uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni + 7 päeva). Enamikul uuringusse kaasatud patsientidest (377/600, (63%)) oli ravi alguses äge 2. või 3. astme või krooniline ulatuslik GVHD (195/600, (32,5%)). Keskmine ravi kestus oli 80 päeva posakonasoolirühmas ja 77 päeva flukonasoolirühmas.

Uuring 1899 oli randomiseeritud (hindaja osas) pimeuuring neutropeeniaga patsientidel, kes said AML-i või MDS-i raviks tsütotoksilist kemoteeraapiat ning kellele anti posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli suspensiooni annuses 400 mg üks kord ööpäevas või itrakonasooli suukaudset lahust annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodi vältel, mida hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 100 päeva pärast randomiseerimist. Kõige sagedasem põhihaigus (435/602, (72%)) oli uus AML-i diagnoos. Keskmine ravi kestus oli 29 päeva posakonasoolirühmas ja 25 päeva flukonasooli-/itrakonasoolirühmas.

Mõlemas profülaktika uuringus oli kõige sagedasem läbimurde infektsioon aspergilloos. Mõlema uuringu tulemused on toodud tabelis 5 ja 6. Võrreldes kontrollrühma patsientidega täheldati läbimurde *Aspergillus*'e infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooli profülaktilist ravi.

Tabel 5. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a	p-väärtus
Tõestatud/tõenäoliste invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide osakaal (%)			
Raviperiood^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Määratud ajaperiood^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Tabel 6. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a
Tõestatud/tõenäolise invasiivsete aspergilloosiga patsientide osakaal (%)		
Raviperiood^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Määratud ajaperiood^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Uuringus 1899 ilmnes oluline üldsuremuse vähenemine posakonasoolirühmas (POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%); $p = 0,048$). Kaplani-Meieri näitaja järgi oli elulemuse tõenäosus kuni 100. päevani pärast randomiseerimist oluliselt suurem posakonasooli saanud patsientidel. Parem elulemus ilmnes nii kõigi surmapõhjuste analüüsimisel ($P = 0,0354$) kui ka invasiivsete seeninfektsioonidega seotud surmade analüüsimisel ($P = 0,0209$).

Uuringus 316 oli üldsuremus sarnane (POS 25%, FLU 28%), kuid invasiivsete seeninfektsioonidega seotud suremus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299; $P = 0,0413$).

Lapsed

Lastele ei ole võimalik soovitada posakonasooli suukaudse suspensiooni annust, kuid tõestatud on posakonasooli teiste ravimvormide (Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti, Noxafil infusioonilahuse kontsentraat) ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat. Lisateavet vt nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18...85 aastat enne posakonasooli suukaudse suspensiooni (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtasemega ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Posakonasooli imendumise keskmine aeg T_{max} on ~ 3 tundi (toidetud patsientidel). Posakonasooli farmakokineetika on pärast kuni 800 mg annuse ühekordset ja korduvat manustamist lineaarne, kui ravimit võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga. Plasmakontsentratsiooni edasist suurenemist ei täheldatud, kui 800 mg ööpäevas manustati patsientidele ja tervetele vabatahtlikele. Tühja kõhuga, AUC suurenes vähem võrreldes annusega 200 mg. Tervetel vabatahtlikel suurenes tühja kõhu tingimustes kogu päevase annuse (800 mg) jagamisel 200 mg annusteks, mis manustati neli korda ööpäevas, võrreldes 400 mg manustamisega kaks korda ööpäevas posakonasooli plasmakontsentratsioon 2,6 korda.

Toidu toime suukaudselt manustatud ravimi imendumisele tervetel vabatahtlikel

Posakonasooli imendumine suurenes märkimisväärselt, kui 400 mg posakonasooli (üks kord ööpäevas) manustati rasvarikka (~ 50 grammi rasva) toidukorra ajal ja otsekohe pärast seda, võrreldes manustamisega enne toidukorda, koos C_{max} -i ja AUC-i suurenemisega vastavalt ligikaudu 330% ja

360%. Posakonasooli AUC on: 4 korda suurem, kui seda manustatakse rasvarikka toidukorraga (~ 50 grammi rasva) ja ligikaudu 2,6 korda suurem, kui seda manustatakse väherasvase toidukorra või toidulisandi võtmise ajal (14 grammi rasva), võrreldes tühja kõhuga manustamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Jaotumine

Posakonasool imendub aeglaselt ja elimineerub aeglaselt ulatusliku jaotusruumalaga (1774 liitrit) ja seondub väga hästi valkudega (> 98%), peamiselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Posakonasoolil ei ole ühtegi peamist veres ringlevat metaboliiti ja selle kontsentratsioonid ei muutu tõenäoliselt CYP450 ensüümide inhibiitorite toimele. Teistest veres ringlevatest metaboliitidest on enamuse posakonasooli glükuroniidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega umbes 17%.

Eritumine

Posakonasool eritub aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 35 tundi (vahemikus 20...66 tundi). Pärast ^{14}C -posakonasooli manustamist tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77% radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66% radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetähtsaks eliminatsiooni teeks, 14% radioaktiivselt märgistatud annusest eritus uriiniga (< 0,2% radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisund saabub korduval manustamisel 7...10 päeva pärast.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed (< 18-aastased)

Pärast posakonasooli manustamist annuses 800 mg ööpäevas jaotatud annustena invasiivsete seeninfektsioonide ravis oli keskmine plasmakontsentratsioon 12 patsiendil vanuses 8...17 aastat (776 ng/ml) sarnane 194 patsiendi vanuses 18...64 aastat plasmakontsentratsiooniga (817 ng/ml). Sarnaselt oli profülaktilistes uuringutes posakonasooli püsiv keskmine kontsentratsioon (C_{kesk}) kümnel noorukil (vanuses 13...17 aastat) võrreldav täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) saavutatud kontsentratsiooniga (C_{kesk}). Uuringus, kus osales 136 neutropeeniaga last vanuses 11 kuud...17 aastat, keda raviti posakonasooli suukaudse suspensiooni annustega kuni 18 mg/kg/ööpäevas jaotatuna kolmeks annuseks, saavutas ligikaudu 50% eelnevalt määratletud eesmärgi (7. päeval C_{kesk} vahemikus 500...2500 ng/ml) (vt lõik 5.2). Üldiselt kaldusid plasmakontsentratsioonid vanematel patsientidel (7...< 18 aastat) olema kõrgemad kui noorematel patsientidel (2...< 7 aastat).

Sugu

Posakonasooli farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel (24 isikut vanuses ≥ 65 aastat) täheldati C_{max} -i (26%) ja AUC-i (29%) suurenemist võrreldes nooremate isikutega (24 isikut vanuses 18...45 aastat). Siiski, kliinilistes efektiivsuse uuringutes oli posakonasooli ohutus noortel ja eakatel patsientidel sarnane.

Rass

Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli suukaudse suspensiooni AUC-i ja C_{max} -i tagasihoidlikku vähenemist (16%) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika mudel posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja tablettidega viitab sellele, et posakonasooli kliirens sõltub kehakaalust. Patsientidel kehakaaluga > 120 kg on C_{kesk} 25% võrra vähenenud ja patsientidel kehakaaluga < 50 kg on C_{kesk} 19% võrra suurenenud. Seetõttu soovitatakse üle 120 kg kehakaaluga patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes.

Neerukahjustus

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ühekordse annuse manustamisel ei täheldatud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($n = 18$, kreatiniin kliirens ≥ 20 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) toimet posakonasooli farmakokineetikale; seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega isikutel ($n = 6$, kreatiniin kliirens < 20 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) oli posakonasooli AUC väga varieeruv (variatsioonikordaja $> 96\%$) võrreldes teiste renaalsete häiretega rühmadega (variatsioonikordaja $< 40\%$). Kuna posakonasool ei elimineeru oluliselt neerude kaudu, arvatakse, et raske neerukahjustus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat ja annust ei ole vaja kohandada. Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel.

Maksakahjustus

Pärast ühekordse suukaudse 400 mg posakonasooli suukaudse suspensiooni annuse manustamist kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega (kuus inimest rühmas) patsientidele oli keskmine AUC 1,3...1,6 korda suurem võrreldes selle väärtusega normaalse maksafunktsiooniga sobitatud kontrollisikutel. Seondumata kontsentratsioone ei määratud ja ei saa välistada, et seondumata posakonasooli ekspositsiooni suurenemine on ulatuslikum kui täheldatud kogu AUC-i 60% suurenemine. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes vastavates rühmades ligikaudu 27 tunnilt kuni ~ 43 tunnini. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid suurema plasmaekspositsiooni võimaluse tõttu on soovitatav rakendada ettevaatust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või suuremad, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellele manustati ravimit ≥ 3 kuud madalama süsteemse toime juures, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkuulistest neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui saadi terapeutiliste annustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 4,6 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega. Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 1,4 korda suurem kui inimestel saavutatakse terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 1,4 korda ja 4,6 korda suurem kui see, mis saavutati inimestel terapeutiliste annustega.

Reproduktiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Toime korral, mis oli nõrgem kui inimestel terapeutiliste annustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja vääramenguid, düstookiat, tiinuseaja pikenedamist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide korral, mis olid suuremad kui inimestel terapeutiliste annustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, peeti neid toimeid reproduktioonile tulenevaks ravi toimest steroidogeneesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Simetikoon
Naatriumbensoaat (E211)
Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
Glütserool
Ksantaankummi
Vedeldatud glükoos
Titaandioksiid (E171)
Tehislik kirsimaitseaine, mis sisaldab bensüülalkoholi ja propüleenglükooli (E1520)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend: 3 aastat

Pärast pakendi esmast avamist: 4 nädalat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

105 ml suukaudset suspensiooni pudelis (oranžkollane IV tüüpi klaas), mis on suletud plastist lastekindla korgiga (polüpropüleen) ja mõõtelusikas (polüstüreenist) 2 jaotusega: 2,5 ml ja 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett (tablett)

Kollase kattega kapslikujuline tablett, mille pikkus on 17,5 mm ja mille ühel küljel on pimetrükk „100“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Noxafil gastroresistentsed tabletid on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- invasiivne aspergilloos.

Noxafil gastroresistentsed tabletid on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga > 40 kg ja täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid ravimpreparaate;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidioidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Noxafil gastroresistentsed tabletid on samuti näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga > 40 kg ja täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- patsientidel, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoteraapiat ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse korral suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Kasutamist orofarüingealse kandidiaasi korral vt palun Noxafil suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada arst, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

Noxafil tablettide ja Noxafil suukaudse suspensiooni mitte-asendatavus

Tablette ei tohi kasutada vaheldumisi suukaudse suspensiooniga, kuna nende kahe ravimvormi puhul on annustamissagedused, toiduga manustamine ja saavutatavad plasmakontsentratsioonid erinevad. Seetõttu tuleb mõlema ravimvormi puhul järgida spetsiifilisi annusesoovitusi.

Annustamine

Noxafil on saadaval ka 40 mg/ml suukaudse suspensioonina, 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioonina ja 300 mg gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustina. Noxafil tabletid tagavad üldiselt suuremad ravimi ekspositsioonid plasmas võrreldes Noxafil suukaudse suspensiooniga nii koos toiduga kui ka tühja kõhuga manustamisel. Seetõttu on plasmakontsentratsioonide optimeerimisel eelistatud ravimvormiks tabletid.

Soovitavad annused lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga > 40 kg ja täiskasvanutel on näidatud tabelis 1.

Lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga 40 kg või vähem on suukaudseks manustamiseks soovitatav kasutada Noxafil gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit. Lisateavet annustamise kohta vt gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Soovitatav annus lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga > 40 kg ja täiskasvanutel vastavalt näidustusele

Näidustus	Annus ja ravi kestus (Vt lõik 5.2)
Invasiivse aspergilloosi ravi (ainult täiskasvanud)	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti või 300 mg infusioonilahuse kontsentraati) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti või 300 mg infusioonilahuse kontsentraati) üks kord ööpäevas. Iga tabletiannuse võib võtta söögiaegadest sõltumatult. Ravi soovitatav kogukestus on 6...12 nädalat. Kliinilise näidustuse korral sobib ka vaheldumisi intravenoosne ja suukaudne manustamine.
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad patsiendid, kes ei talu esmavaliku ravimeid	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Iga annuse võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immunosupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Iga annuse võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immunosupressioonist taastumisest. AML-i (äge müeloidne leukeemia) või MDS-iga (müelodüsplastiline sündroom) patsientidel tuleb profülaktilist ravi Noxafiliga alustada mitu päeva enne neutropeenia eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm ³ kohta.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju posakonasooli farmakokineetikale ei ole ette näha ja annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Piiratud andmed maksakahjustuse (sealhulgas kroonilise maksahaiguse Childi-Pugh' klass C) mõju kohta posakonasooli farmakokineetikale näitavad ekspositsiooni suurenemist plasmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid ei viita annuse kohandamise vajadusele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Suurema plasmasisalduse tekkevõimaluse tõttu tuleb siiski olla ettevaatlik.

Lapsed

Posakonasooli ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Noxafil gastroresistentseid tablette võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega ning neid ei tohi purustada, närida ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga, sest see võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli piknemiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) patsientidele venetoklaksi ravi alustamise ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb posakonasooli ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme kergelt kuni mõõdukat tõusu ja/või kliinilist hepatiiti). Maksafunktsiooni tõusnud laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid. Maksakahjustusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega piiratud kliinilise kogemuse ja võimaluse tõttu, et posakonasooli tase plasmas võib neil patsientidel olla kõrgem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida posakonasooliga ravi alguses ja ravi käigus. Patsiente, kellel ravi ajal posakonasooliga tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja bilirubiini). Kaaluda tuleb posakonasooli manustamise lõpetamist, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

QTc-intervalli pikenemine

Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Posakonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Posakonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmia seisundid, nagu:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine;
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral;
- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (teised, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasooliga ravi alustamist ning selle ajal.

Ravimite koostoimed

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleb posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

Midasolaam ja teised bensodiasepiinid

Pikenenud sedatsiooni ohu ja võimaliku respiratoorse depressiooni riski tõttu tuleb posakonasooli samaaegset manustamist koos mis tahes CYP3A4 vahendusel metaboliseeritava bensodiasepiiniga (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) kaaluda ainult kindla vajaduse korral. Kaaluda tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Vinkristiini toksilisus

Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimetega, sh krampid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastasteid aineid, sh posakonasooli tohib kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite, sh posakonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraat venetoklaksiga võib suurendada venetoklaksi toksilisust, sh riski tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) ja neutropeenia tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Täpsemad juhiseid vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambilvastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon) ja efavirens

Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

Kontsentratsioon plasmal

Pärast posakonasooli tablettide manustamist on posakonasooli kontsentratsioon plasmal enamasti suurem kui posakonasooli suukaudse suspensiooniga saavutatu. Pärast posakonasooli tablettide manustamist võib mõnel patsiendil posakonasooli kontsentratsioon plasmal aja jooksul suurened (vt lõik 5.2).

Gastrointestinaalne düsfunktsioon

Andmed farmakokineetika kohta raske gastrointestinaalse düsfunktsiooniga (nt raske kõhulahtisus) patsientidel on piiratud. Patsiente, kellel esineb raske kõhulahtisus või oksendamine, tuleb hoolikalt jälgida läbimurdeseeninfektsioonide ilmnemise suhtes.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed posakonasoolile

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (näiteks verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

Rifabutiin

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-i (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) vastavalt 57%-ni ja 51%-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vt ka allpool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele.

Efavirens

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 45% ja 50%. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Fosamprenaviir

Fosamprenaviiri kombineerimine posakonasooliga võib vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemist. Korduv fosamprenaviiri annuste manustamine (700 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva) alandas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 1. päeval, 200 mg kaks korda ööpäevas 2. päeval ja 400 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 21% ja 23%. Posakonasooli mõju fosamprenaviiri tasemetele fosamprenaviiri manustamisel koos ritonaviiriga ei ole teada.

Fenütoiin

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 41% ja 50%. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H₂-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole kliiniliselt olulisi toimeid täheldatud. Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H₂-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole posakonasooli tablettide annust vaja kohandada.

Posakonasooli toimed teistele ravimitele

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli koosmanustamine CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide intravenoosel koosmanustamisel ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kooskasutamisel CYP3A4 substraatidega, mis on

manustatud suukaudselt ja mille suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida. Mitmeid koostoimete uuringuid viidi läbi tervetel vabatahtlikel, kellel ilmnis tugevam posakonasooli toime võrreldes sama annuse manustanud patsientidega. Posakonasooli toime CYP3A4 substraatidele võib patsientidel olla mõnevõrra madalam kui on täheldatud tervetel vabatahtlikel ning eeldatavasti on see patsientide hulgas erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooliga koosmanustamise mõju CYP3A4 substraatide plasmatasemetele võib samuti patsientidel erineda.

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid)
Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid
Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihidroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimiseni. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (näiteks simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin)
Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Koosmanustamisel posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rabdomüolüüsi tekkega (vt lõik 4.3).

Igihalja (Vinca) alkaloidid
Enam igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) on CYP3A4 substraadid. Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud tõsiste kõrvaltoimete (vt lõik 4.4). Posakonasool võib suurendada igihalja alkaloidide kontsentratsioone plasmata, mis võib viia neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteneni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi.

Rifabutiin
Posakonasool suurendas rifabutiini C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 31% ja 72%. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool rifabutiini toimet posakonasooli plasmatasemetele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (näiteks uveiid) tekkimist.

Siroliimus
Korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni annuste (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena) C_{\max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 6,7 korda ja 8,9 korda (vahemikus 3,1...17,5 korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli koosmanustamine siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleb võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust posakonasooliga ravi alustamisel oluliselt vähendada ning siroliimuse kontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasooliga ravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC-i vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutada alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis

langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa, ning hoolikalt jälgida kliinilisi nähte ja sümptomeid, laboratoorseid näitajaid ja koe biopsiaid.

Tsüklosporiin

Südametransplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (näiteks ligikaudu kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasooliga ravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

Takroliimus

Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 121% ja 358%. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasooliga ravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (näiteks ühe kolmandiku võrra hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse plasmatasemeid hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasooliga ravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

HIV-i proteaasi inhibiitorid

Kuna HIV-i proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende retroviirusevastaste ainete plasmatasemete tõusu posakonasooli toimetel. Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 2,6 korda ja 3,7 korda (vahemikus 1,2...26 korda). Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,5 korda ja 2,5 korda (vahemikus 0,9...4,1 korda). Posakonasooli lisamist atasanaviirravile või atasanaviir pluss ritonaviirravile seostati bilirubiini plasmataseme tõusuga. Retroviirusevastaste ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid

Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,05 mg/kg) plasmakontsentratsiooni (AUC) 83%. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,4 mg ühekordne annus) C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,3 ja 4,6 korda (vahemikus 1,7...6,4 korda); posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine annuses 400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul suurendas intravenoosse midasolaami C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 1,6 ja 6,2 korda (vahemikus 1,6...7,6 korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 2,2 ja 4,5 korda. Lisaks suurendas koosmanustatud posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3...4 tunnilt kuni 8...10 tunnini. Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav koosmanustamisel posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist (vt lõik 4.4).

CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin)

Koosmanustamisel posakonasooliga soovitatakse regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimist. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

Digoksiin

Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasooliga ravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

Sulfonüüluuread

Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

All-trans-retiinhape (ATRA) ehk tretinoiin

Kuna ATRA metabolism toimub maksa CYP450 ensüümide, eeskätt CYP3A4 vahendusel, võib posakonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) samaaegne manustamine suurendada ekspositsiooni tretinoiinile, mis põhjustab suurenenud toksilisust (eeskätt hüperkaltseemiat). Ravi ajal posakonasooliga ja ravile järgnevatel päevadel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ning vajadusel kaaluda selle järgi tretinoiini annuse adekvaatset kohandamist.

Venetoklaks

Võrreldes eraldi manustatava 400 mg venetoklaksiga suurendas tugeva CYP3A inhibiitori 300 mg posakonasooli koosmanustamine 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga 7 päeva jooksul 12 patsiendile venetoklaksi C_{max} väärtust vastavalt 1,6-kordselt ja 1,9-kordselt ning AUC-d 1,9-kordselt ja 2,4-kordselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vaata venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasooliga ravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Posakonasoolil ei olnud mõju isaste rottide fertiilsusele annustes kuni 180 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 3,4 korda) ja emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 2,6 korda). Kliiniline kogemus posakonasooli võimaliku mõju hindamisel inimese fertiilsusele puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Et posakonasooli kasutamisel on täheldatud teatud kõrvaltoimeid (näiteks pearinglus, unisus jne), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet, siis on vajalik ettevaatus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on põhiliselt saadud suukaudse suspensiooniga läbi viidud uuringutest. Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, pürektsia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

Posakonasooli tabletid

Posakonasooli tableti ohutust on hinnatud 104 tervel vabatahtlikul ja 230 patsiendil, kes osalesid seenevastase profülaktika kliinilises uuringus.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja posakonasooli tableti ohutust on hinnatud 288 patsiendil, kes osalesid aspergilloosi kliinilises uuringus; neist 161 patsienti said infusioonilahuse kontsentradi ja 127 patsienti said tableti ravimvormi.

Tableti ravimvormi uuriti ainult AML-i ja MDS-iga patsientidel ning samuti patsientidel HSCT järgselt, kellel oli GVHD või risk selle tekkeks. Tablettide kasutamise maksimaalne kestus oli lühem kui suukaudsel suspensioonil. Tablettide kasutamisel oli ravimi ekspositsioon plasmas suurem kui suukaudse suspensiooni puhul.

Posakonasooli tablettide ohutust on hinnatud 230 patsiendil, kes osalesid keskses kliinilises uuringus. Patsiendid kaasati seenevastaseks profülaktikaks manustatud posakonasooli tablettide mittevõrdlevasse farmakokineetika ja ohutuse uuringusse. Patsiendid olid immuunsüsteemi puudulikkusega ja neil esinenud põhihaigused olid muuhulgas pahaloomuline hematoloogiline kasvaja, kemoterapia järgne neutropeenia, GVHD ja HSCT järgne seisund. Posakonasooliga ravi keskmine kestus oli 28 päeva. Kaksikümmend patsienti said ööpäevase annusena 200 mg ja 210 patsienti said ööpäevase annusena 300 mg (pärast ravimi kaks korda ööpäevas manustamist esimesel päeval mõlemas kohordis).

Posakonasooli tablettide ja infusioonilahuse kontsentradi ohutust uuriti ka invasiivse aspergilloosi ravi kontrollrühmaga uuringus. Invasiivse aspergilloosi ravi maksimaalne kestus oli sarnane sellega, mida täheldati suukaudse suspensiooni kasutamisel päästeraviks, ning pikem kui tablettide või infusioonilahuse kontsentradi kasutamisel profülaktikaks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi*

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Neutropeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia, põrnainfarkt
Harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon
Harv	Ülitundlikkusreaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Harv	Neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres, pseudoaldosteronism

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Elektrolüütide tasakaalu häire, anoreksia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia, hüpoglükeemia
Pühhaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, unehäire
Harv	Psühhootiline häire, depressioon
Närvisüsteemi häired	
Sage	Paresteesia, pearinglus, unisus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
Aeg-ajalt	Konvulsioonid, neuropaatia, hüpesteesia, treemor, kõnelemisvõimetus, unetus
Harv	Tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, minestus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Hägune nägemine, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine
Harv	Diploopia, skotoom
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Harv	Kuulmislangus
Südame häired	
Aeg-ajalt	Pikenenud QT sündroom [§] , muutused elektrokardiogrammis [§] , palpitatsioonid, bradükardia, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia, tahhükardia
Harv	<i>Torsades de pointes</i> , äkksurm, ventrikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, vaskuliit
Harv	Kopsuemboolia, süvaveenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Kõha, ninaverejooks, luksumine, ninakinnisus, pleuriitiline valu, tahhüpnöe
Harv	Pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, meteorism, kõhukinnisus, pärapuirkonna ebamugavustunne
Aeg-ajalt	Pankreatiit, kõhupuhitus, enteriit, ebamugavustunne ülakõhus, röhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu turse
Harv	Seedetrakti verejooks, soolesulgus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ASAT, suurenenud ALAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliselise fosfataasi, suurenenud GGT)
Aeg-ajalt	Hepatotsellulaarne kahjustus, hepatiit, ikterus, hepatomegalia, kolestaas, hepatotoksilisus, maksa funktsiooni häire
Harv	Maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, hepatosplenomegalia, maksa hellus, motoorika häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt	Suuhaavand, alopeetsia, dermatiit, erüteem, täppverevalumid
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Selja-, kaela-, jäsme-, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus
Harv	Neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Menstruatsioonihäire
Harv	Rinnavalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Püreaksia (palavik), asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	Turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavustunne rindkeres, ravimitalumatus, närvilisus, limaskestapõletik
Harv	Keeleturse, näoturse
Uuringud	
Aeg-ajalt	Ravimite plasmatasemete muutused, vere fosforisisalduse langus, kõrvalekalle rindkere röntgenülevõttel

* Põhineb suukaudse suspensiooni, gastroresistentsete tablettide, infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga täheldatud kõrvaltoimetel.

§ Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Posakonasooli suukaudse suspensiooni turuletulekujärgselt on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Posakonasooli tablettide üleannustamise kogemus puudub.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni kuni 1600 mg ööpäevas, kõrvaltoimeid, mis oleks erinenud nendest, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis posakonasooli suukaudset suspensiooni 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Spetsiifiline ravi posakonasooli üleannustamise korral puudub. Üleannustamise ravi on toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid; ATC-kood: J02AC04.

Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüüm lanosterool-14 α -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et posakonasool on toimiv *Rhizomucor*'i, *Mucor*'i ja *Rhizopus*'e liikide suhtes; kliinilised andmed on siiski veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Olemas on järgmised *in vitro* andmed, kuid nende kliiniline tähendus on teadmata. Seireuringus, mis viidi läbi aastatel 2010...2018 kogutud > 3000 hallituse kliinilise isolaadiga, olid 90% mitte-*Aspergillus* seentel *in vitro* minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIK) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

Aspergillus spp. epidemioloogilised piirväärtused

Kasutades Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) meetodit, on kindlaks määratud posakonasooli epidemioloogilised piirväärtused (*Epidemiological Cut-off (ECOFF) Values*), mis eristavad looduslikku populatsiooni omandatud resistentsusega isolaatidest.

EUCAST-i ECOFF-i väärtused:

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

Antud hetkel on ebapiisavalt andmeid *Aspergillus* spp. kliiniliste murdepunktide määramiseks. ECOFF-i väärtused ei ole võrreldavad kliiniliste murdepunktidega.

Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid posakonasoolile (tundlik (T), resistentne (R)):

- *Candida albicans*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Kliiniliste murdepunktide määramiseks teistele *Candida* liikidele on hetkel andmeid ebapiisavalt.

Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuks täiendavat eelist.

Kliiniline kogemus

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja tablettide uuring invasiivse aspergilloosiga patsientidel

Posakonasooli ohutust ja efektiivsust invasiivse aspergilloosiga patsientide ravis hinnati topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (uuring 69) 575 patsiendil, kellel oli kinnitatud, tõenäoline või võimalik invasiivne seeninfektsioon EORTC/MSG kriteeriumite alusel.

Patsiente raviti posakonasooli (n = 288) infusioonilahuse kontsentraadi või tablettidega, mida manustati annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas). Võrdlusrühma patsiente raviti vorikonasooliga (n = 287), mida manustati intravenoosselt annuses 6 mg/kg kaks korda ööpäevas 1. päeval ning seejärel 4 mg/kg kaks korda ööpäevas, või suukaudse annusena 300 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja seejärel 200 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli 67 päeva (posakonasool) ja 64 päeva (vorikonasool).

Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis (kõik isikud, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit) manustati 288 patsiendile posakonasooli ja 287 patsiendile vorikonasooli. Täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioon on ITT populatsiooni alamrühm isikutest, keda liigitati sõltumatu hindamise käigus kui kinnitatud või tõenäolise invasiivse aspergilloosi diagnoosi kandjaid: posakonasooli rühmas 163 isikut ja vorikonasooli rühmas 171 isikut. Tabelites 3 ja 4 on esitatud vastavalt üldsuremus ja üldine kliiniline ravivastus neis kahes populatsioonis.

Tabel 3. Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldsuremus 42. ja 84. päeval ravikavatsuslikus (ITT) ja täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Suremus ITT populatsioonis 42. päeval	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Suremus ITT populatsioonis 84. päeval	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Suremus FAS populatsioonis 42. päeval	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Suremus FAS populatsioonis 84. päeval	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

Tabel 4. Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldine kliiniline ravivastus 6. ja 12. nädalal FAS populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	Edukus (%)	N	Edukus (%)	
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 6. nädalal	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 12. nädalal	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

* Eduka üldise kliinilise ravivastusena määratleti elulemust koos osalise või täieliku ravivastusega Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

Posakonasooli tablettide andmeid ühendava uuringu kokkuvõte

Uuring 5615 oli mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata posakonasooli tableti farmakokineetilisi omadusi, ohutust ja talutavust. Uuringus 5615 osalesid patsiendid, kes olid sarnased keskses posakonasooli suukaudse suspensiooni kliinilises programmis osalenud patsientidega. Uuringust 5615 saadud farmakokineetilised ja ohutusandmed ühendati suukaudse suspensiooni kohta olemasolevate andmetega (sealhulgas efektiivsusandmetega).

Uuritavate populatsioon sisaldas: 1) AML-i või MDS-iga patsiente, kes olid hiljuti saanud keemiaravi ja kellel oli tekkinud või arvati tekkivat väljendunud neutropeenia, ja 2) patsiente, kellele oli tehtud vereloome tüvirakkude siirdamise (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) ja kes said immunosupressiivset ravi transplantaat-peremehe-vastu haiguse (*graft versus host disease*, GVHD) ennetamiseks või raviks. Hinnati kahte erinevat annuserühma: 200 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval, millele järgnes 200 mg manustamine üks kord ööpäevas (osa IA), ning 300 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval, millele järgnes 300 mg manustamine üks kord ööpäevas (osa 1B ja osa 2).

Järjestikused farmakokineetilised proovid võeti esimesel päeval ja tasakaaluseisundi 8. päeval kõikidelt osa 1 uuritavalt ja osa 2 uuritavate alamrühmalt. Lisaks koguti suuremalt uuritavate populatsioonilt pistelised farmakokineetilised proovid mitmel päeval tasakaaluseisundi jooksul enne järgmise annuse manustamist (C_{min}). Keskmiste C_{min} kontsentratsioonide põhjal sai arvutada

prognoositud keskmise kontsentratsiooni (C_{kesk}) 186 uuritava kohta, kes said 300 mg annust. C_{kesk} patsientide farmakokineetiline analüüs leidis, et 81%-l üks kord ööpäevas 300 mg saanud uuritavatest oli tasakaaluseisundi prognoositud C_{kesk} vahemikus 500...2500 ng/ml. Ühel uuritaval (< 1%) oli prognoositud C_{kesk} alla 500 ng/ml ja 19%-l uuritavatest oli prognoositud C_{kesk} üle 2500 ng/ml. Uuritavad saavutasid tasakaaluseisundi keskmise prognoositud C_{kesk} -i 1970 ng/ml.

Tabelis 5 on toodud ekspositsiooni (C_{kesk}) võrdlus pärast posakonasooli tablettide ja posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist patsientidele terapeutilistes annustes, mida on kujutatud kvartiilanalüüsina. Pärast tablettide manustamist olid ekspositsiooni väärtused üldjuhul kõrgemad (kuid osaliselt kattuvad) posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamise järgsetest väärtustest.

Tabel 5. Posakonasooli tablettide ja suukaudse suspensiooni kesksete uuringute C_{kesk} kvartiilanalüüsid

	Posakonasooli tablett	Posakonasooli suukaudne suspensioon		
	Profülaktika AML ja HSCT korral Uuring 5615	Profülaktika GVHD korral Uuring 316	Profülaktika neutropeenia korral Uuring 1899	Ravi – invasiivne aspergilloos Uuring 0041
	300 mg üks kord päevas (1. päeval 300 mg kaks korda päevas)*	200 mg kolm korda päevas	200 mg kolm korda päevas	200 mg neli korda päevas (haiglaravil), seejärel 400 mg kaks korda päevas
Kvartiil	pC_{kesk} vahemik (ng/ml)	C_{kesk} vahemik (ng/ml)	C_{kesk} vahemik (ng/ml)	C_{kesk} vahemik (ng/ml)
Q1	442...1223	22...557	90...322	55...277
Q2	1240...1710	557...915	322...490	290...544
Q3	1719...2291	915...1563	490...734	550...861
Q4	2304...9523	1563...3650	734...2200	877...2010
<p>pC_{kesk}: prognoositud C_{kesk} C_{kesk} = tasakaaluseisundis mõõdetud keskmine kontsentratsioon * 20 patsienti said 200 mg üks kord ööpäevas (1. päeval 200 mg kaks korda ööpäevas)</p>				

Posakonasooli suukaudse suspensiooni uuringute kokkuvõte

Invasiivne aspergilloos

Mittevõrdlevas teise valiku ravi uuringus (uuring 0041) hinnati posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist jaotatud annustes 800 mg ööpäevas invasiivse aspergilloosi raviks patsientidel, kes ei reageerinud ravile amfoteritsiin B (kaasa arvatud liposoompreparaadid) või itrakonooliga, või patsientidel, kes ei talunud neid ravimpreparaate. Kliinilist tulemit võrreldi välise kontrollrühmaga, mis moodustati meditsiiniliste andmete retrospektiivse ülevaatamise käigus. Väline kontrollrühm koosnes 86 patsiendist, kes said kasutuses olevat ravi (nagu ülalpool toodud) põhiliselt samal ajal ja samades uuringukohtades, kui posakonasooliga ravitavad patsiendid. Enamik aspergilloosi juhtudest nii posakonasooli rühmas (88%) kui ka välises kontrollrühmas (79%) loeti eelnenud ravile mitteallunuks.

Nagu näidatud tabelis 6, reageeris ravi lõpus efektiivselt ravile (täieliku või osalise taandumisega) 42% posakonasooliga ravitud patsienti võrreldes 26% välise kontrollrühma patsientidega. Siiski, kuna tegu ei olnud prospektiivse randomiseeritud kontrollitud uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi välise kontrollrühmaga käsitleda ettevaatlikult.

Tabel 6. Posakonasooli suukaudse suspensiooni üldine efektiivsus ravi lõpus invasiivse aspergilloosi korral võrreldes välise kontrollrühmaga

	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Väline kontrollrühm
Üldine ravile reageerimine	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Efektiivsus liigiti		
Kõik mükoloogiliselt kindlaks tehtud <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

11 patsienti 24-st, kellel oli tõestatud või tõenäoline fusarioos, raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooniga 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 212 päeva, mediaan 124 päeva.

Kaheksateistkümnest patsiendist, kes ei talunud või kelle infektsioon ei allunud amfoteritsiin B-le või itrakonasoolile, reageeris ravile seitse patsienti.

Kromoblastomükoos/mütsetoom

9 patsienti 11-st raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 377 päeva, mediaan 268 päeva. Viiel patsiendil nendest oli *Fonsecaea pedrosoi* tekitatud kromoblastomükoos ja 4-l oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

Koktsidioidmükoos

11 patsienti 16-st raviti edukalt (ravi lõpus algtasemel esinenud haigusnähtude ja sümptomite täielik või osaline taandumine) posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 460 päeva, mediaan 296 päeva.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika (uuringud 316 ja 1899)

Kahes randomiseeritud kontrollitud profülaktika uuringus osalesid patsiendid, kellel oli suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Uuring 316 oli randomiseeritud, topeltpime uuring allogeense HSCT retsipientidel, kellel oli GVHD ning kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli kapsleid annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 16 nädalat pärast randomiseerimist; haigestumust hindas pimemeetodil sõltumatu välise ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodil (ajavahemik uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni + 7 päeva). Enamikul uuringusse kaasatud patsientidest (377/600, (63%)) oli ravi alguses äge 2. või 3. astme või krooniline ulatuslik GVHD (195/600, (32,5%)). Keskmine ravi kestus oli 80 päeva posakonasoolirühmas ja 77 päeva flukonasoolirühmas.

Uuring 1899 oli randomiseeritud (hindaja osas) pimeuuring neutropeeniaga patsientidel, kes said AML-i või MDS-i raviks tsütotoksilist kemoteraapiat ning kellele anti posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli suspensiooni annuses 400 mg üks kord ööpäevas või itrakonasooli suukaudset lahust annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodi vältel, mida hindas pimemeetodil sõltumatu välise ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 100 päeva pärast randomiseerimist. Kõige sagedasem põhihaigus (435/602, (72%)) oli uus AML-i diagnoos. Keskmine ravi kestus oli 29 päeva posakonasoolirühmas ja 25 päeva flukonasooli-/itrakonasoolirühmas.

¹ Hõlmab teisi vähem levinud või tundmatuid liike.

Mõlemas profülaktika uuringus oli kõige sagedasem läbimurde infektsioon aspergilloos. Mõlema uuringu tulemused on toodud tabelis 7 ja 8. Võrreldes kontrollrühma patsientidega täheldati läbimurde *Aspergillus*'e infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooli profülaktilist ravi.

Tabel 7. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a	p-väärtus
Tõestatud/tõenäoliste invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide osakaal (%)			
Raviperiood^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Määratud ajaperiood^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Tabel 8. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a
Tõestatud/tõenäolise invasiivsete aspergilloosiga patsientide osakaal (%)		
Raviperiood^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Määratud ajaperiood^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Uuringus 1899 ilmnes oluline üldsuremuse vähenemine posakonasoolirühmas (POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%); $p = 0,048$). Kaplani-Meieri näitaja järgi oli elulemuse tõenäosus kuni 100. päevani pärast randomiseerimist oluliselt suurem posakonasooli saanud patsientidel. Parem elulemus ilmnes nii kõigi surmapõhjuste analüüsimisel ($P = 0,0354$) kui ka invasiivsete seeninfektsioonidega seotud surmade analüüsimisel ($P = 0,0209$).

Uuringus 316 oli üldsuremus sarnane (POS 25%, FLU 28%), kuid invasiivsete seeninfektsioonidega seotud suremus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299; $P = 0,0413$).

Lapsed

Posakonasooli tablettide kasutamise kogemus lastel on piiratud.

Invasiivse aspergilloosi ravi uuringus said kolm patsienti vanuses 14...17 aastat ravi posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega annuses 300 mg ööpäevas (kaks korda ööpäevas 1. päeval ja edasi üks kord ööpäevas).

Posakonasooli (Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti; Noxafil infusioonilahuse kontsentraat) ohutus ja efektiivsus on tõestatud lastel vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat. Posakonasooli kasutamist nendes vanuserühmades toetavad tõendid, mis on saadud piisavatest ja hästi kontrollitud posakonasooli uuringutest täiskasvanutel, ning farmakokineetika ja ohutuse andmed uuringutest lastel (vt lõik 5.2). Laste uuringutes ei tuvastatud uusi ohusignaale seoses posakonasooli kasutamisega laste vanuserühmas (vt lõik 4.8).

Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18...85 aastat enne posakonasooli suukaudse suspensiooni (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtaasemega ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Täheldati korrelatsiooni ravimi kontsentratsiooni ja MIK-i jagatise (AUC/MIK) ning kliinilise tulemuse vahel. *Aspergillus*'e nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~ 200. On väga tähtis, et *Aspergillus*'e nakkusega isikutel saavutataks maksimaalsed plasmatasemed (soovitavad annustamisskeemid vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Imendumine

Posakonasooli tablettide imendumise keskmine aeg T_{max} on 4...5 tundi. Farmakokineetika on pärast kuni 300 mg annuse ühekordset ja korduvat manustamist lineaarne.

Pärast posakonasooli tablettide ühekordse 300 mg annuse manustamist suure rasvasisaldusega eine söönud tervetele vabatahtlikele olid AUC_{0-72} tundi ja C_{max} suuremad võrreldes ravimi tühja kõhuga manustamisega (vastavalt 51% ja 16% AUC_{0-72} tundi ja C_{max} kohta). Populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel suurenes posakonasooli C_{kesk} toiduga manustamisel 20% võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Pärast posakonasooli tablettide manustamist võib mõnel patsiendil posakonasooli kontsentratsioon plasmas aja jooksul suurened. Sellise ajalise seose põhjus ei ole täielikult arusaadav.

Jaotumine

Pärast tableti manustamist on posakonasooli keskmine näiline jaotusruumala 394 liitrit (42%); vahemik 294...583 liitrit tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringute lõikes.

Posakonasool seondub väga hästi valkudega (> 98%), peamiselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Posakonasoolil ei ole ühtegi peamist veres ringlevat metaboliiti ja selle kontsentratsioonid ei muutu tõenäoliselt CYP450 ensüümide inhibiitorite toimele. Teistest veres ringlevatest metaboliitidest on enamus posakonasooli glükuroniidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega umbes 17%.

Eritumine

Pärast tablettide manustamist eritub posakonasool aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 29 tundi (vahemikus 26...31 tundi) ja keskmine kliirens jääb vahemikku 7,5...11 l/t. Pärast ^{14}C -posakonasooli manustamist tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77% radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66% radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetähtsaks eliminatsiooni teeks, 14% radioaktiivselt märgistatud annusest

eritus uriiniga (< 0,2% radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon saabub 300 mg annusega (üks kord ööpäevas pärast kaks korda ööpäevas manustatud küllastusannust 1. päeval) 6. päevaks.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Posakonasooli farmakokineetikat hindava populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal ennustati posakonasooli püsikontsentratsioone patsientidel, kellele manustati invasiivse aspergilloosi raviks ja invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati või tablette annuses 300 mg üks kord ööpäevas pärast annustamist kaks korda ööpäevas esimesel päeval.

Tabel 9. Posakonasooli püsikontsentratsiooni plasmakontsentratsioonide ennustatav mediaan populatsioonis (10. protsentil, 90. protsentil) pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi või tablettide manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas)

Raviskeem	Populatsioon	C_{kesk} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablett (tühja kõhuga)	Profülaktika	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Invasiivse aspergilloosi ravi	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Infusioonilahuse kontsentraat	Profülaktika	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Invasiivse aspergilloosi ravi	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Posakonasooliga ravitud patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab sellele, et rass, sugu, neerukahjustus ja haigus (profülaktika või ravi) ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Lapsed (< 18-aastased)

Posakonasooli tablettide kasutamise kogemus lastel on piiratud (n = 3).

Lastel on hinnatud posakonasooli suukaudse suspensiooni farmakokineetikat. Pärast posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist annuses 800 mg ööpäevas jaotatud annustena invasiivsete seeninfektsioonide raviks oli keskmine plasmakontsentratsioon 12 patsiendil vanuses 8...17 aastat (776 ng/ml) sarnane 194 patsiendi vanuses 18...64 aastat plasmakontsentratsiooniga (817 ng/ml). Alla 8-aastaste laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad. Sarnaselt oli profülaktilistes uuringutes posakonasooli püsiv keskmine kontsentratsioon (C_{kesk}) kümnel noorukil (vanuses 13...17 aastat) võrreldav täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) saavutatud kontsentratsiooniga (C_{kesk}).

Sugu

Posakonasooli tablettide farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

Eakad patsiendid

Eakate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi ohutuse erinevusi.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja tablettide populatsiooni farmakokineetika mudel viitab sellele, et posakonasooli kliirens on seotud vanusega. Posakonasooli C_{kesk} on üldiselt võrreldav noortel ja eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased), kuid väga eakatel (≥ 80 -aastased) on C_{kesk} 11% võrra suurenenud. Seetõttu on soovitatav väga eakaid patsiente (≥ 80 -aastased) kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Posakonasooli tablettide farmakokineetika on noortel ja eakatel isikutel (≥ 65 -aastased) võrreldav.

Vanusel põhinevaid farmakokineetika erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, seetõttu ei ole vaja annust kohandada.

Rass

Puuduvad piisavad andmed posakonasooli tablettide kasutamise kohta erinevate rasside esindajatel.

Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli suukaudse suspensiooni AUC-i ja C_{max} -i tagasihoidlikku vähenemist (16%) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika mudel posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega viitab sellele, et posakonasooli kliirens sõltub kehakaalust. Patsientidel kehakaaluga > 120 kg on C_{kesk} 25% võrra vähenenud ja patsientidel kehakaaluga < 50 kg on C_{kesk} 19% võrra suurenenud. Seetõttu soovitatakse üle 120 kg kehakaaluga patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes.

Neerukahjustus

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ühekordse annuse manustamisel ei täheldatud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($n = 18$, kreatiniinikliirens ≥ 20 ml/min/1,73 m² kehapiinna kohta) toimet posakonasooli farmakokineetikale; seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega isikutel ($n = 6$, kreatiniinikliirens < 20 ml/min/1,73 m² kehapiinna kohta) oli posakonasooli AUC väga varieeruv (variatsioonikordaja > 96%) võrreldes teiste renaalsete häiretega rühmadega (variatsioonikordaja < 40%). Kuna posakonasool ei elimineeru oluliselt neerude kaudu, arvatakse, et raske neerukahjustus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat ja annust ei ole vaja kohandada. Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel.

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli tablettidele; posakonasooli tablettidega ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

Maksakahjustus

Pärast ühekordse suukaudse 400 mg posakonasooli suukaudse suspensiooni annuse manustamist kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega (kuus inimest rühmas) patsientidele oli keskmine AUC 1,3...1,6 korda suurem võrreldes selle väärtusega normaalse maksafunktsiooniga sobitatud kontrollisikutel. Seondumata kontsentratsioone ei määratud ja ei saa välistada, et seondumata posakonasooli ekspositsiooni suurenemine on ulatuslikum kui täheldatud kogu AUC-i 60% suurenemine. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes vastavates rühmades ligikaudu 27 tunnilt kuni ~ 43 tunnini. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid suurema plasmaekspositsiooni võimaluse tõttu on soovitatav rakendada ettevaatust.

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli tablettidele; posakonasooli tablettidega ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või suuremad, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellele manustati ravimit ≥ 3 kuud madalama süsteemse toime juures, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkuulistest neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui saadi terapeutiliste annustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile maksimaalse plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 8,5 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,1 korda suurem kui inimestel saavutatakse terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,1 korda ja 8,5 korda suurem kui see, mis saavutati inimestel terapeutiliste annustega.

Reproduktsiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Toime korral, mis oli nõrgem kui inimestel terapeutiliste annustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja väärarenguid, düstookiat, tiinuseaja pikenemist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide korral, mis olid suuremad kui inimestel terapeutiliste annustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, peeti neid toimeid reproduktsioonile tulenevaks ravi toimest steroidogeneesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Väga noorte koertega, kes said annuseid vanuses 2...8 nädalat, tehtud posakonasooli intravenoosse manustamise mittekliinilises uuringus täheldati ravitud loomadel ajuvatsakeste laienemist võrreldes samaaegsete võrdlusloomadega. Järgnenud 5-kuulise ravivaba perioodi möödudes ei täheldatud võrdlusloomadel ja ravitud loomadel erinevusi ajuvatsakeste laienemise esinemissageduses. Selle leiuga koertel ei olnud neuroloogilisi, käitumuslikke ega arenguhäireid ja samasugust ajuga seotud leidu ei täheldatud posakonasooli suukaudsel manustamisel noortele koertele (vanuses 4 päeva kuni 9 kuud) ega posakonasooli intravenoossel manustamisel noortele koertele (vanuses 10...23 nädalat). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

hüpromelloosetsetaatsuktsinaat
mikrokristalliline tselluloos
hüdroksüpropüültselluloos (E463)
ränidioksiid, dentaalne
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Tableti kate

polüvinüülalkohol
makrogool 3350
titaandioksiid (E171)
talk
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid on pakendatud PVC/polüklorotrifluoroetüleen-laminaadist blistrisse, millel on läbisurutav alumiiniumkate.

Noxafil gastroresistentsed tabletid blistrites on pakendatud 24 (2 x 12) või 96 (8 x 12) tableti kaupa pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 300 mg posakonasooli.

Iga ml sisaldab 18 mg posakonasooli.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga viaal sisaldab 462 mg (20 mmol) naatriumi.

Iga viaal sisaldab 6680 mg tsüklodekstriini (sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatriumina (*Betadex Sulfobutyl Ether Sodium*, SBECD)).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge ja värvitu kuni kollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Noxafil infusioonilahuse kontsentraat on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- invasiivne aspergilloos.

Noxafil infusioonilahuse kontsentraat on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid ravimpreparaate;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidioidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Noxafil infusioonilahuse kontsentraat on samuti näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- patsientidel, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoterapiat ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse korral suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Kasutamist orofarüingeaalse kandidiaasi korral vt palun Noxafil suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada arst, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

Annustamine

Noxafil on saadaval ka suukaudseks manustamiseks (Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid, 40 mg/ml suukaudne suspensioon ja 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti). Ravimi suukaudsele manustamisele on soovitatav üle minna kohe, kui patsiendi seisund seda võimaldab (vt lõik 4.4).

Soovitatavad annused on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annus vastavalt näidustusele

Näidustus	Annus ja ravi kestus (Vt lõik 5.2)
Invasiivse aspergilloosi ravi (ainult täiskasvanud)	Küllastusannus 300 mg Noxafil (300 mg infusioonilahuse kontsentrati või kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (300 mg infusioonilahuse kontsentrati või kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Iga tabletiannuse võib võtta söögiaegadest sõltumatult. Ravi soovitatav kogukestus on 6...12 nädalat. Kliinilise näidustuse korral sobib ka vaheldumisi intravenoosne ja suukaudne manustamine.
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad patsiendid, kes ei talu esmavaliku ravimeid	Täiskasvanud: Küllastusannus 300 mg Noxafil kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immunosupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
	Lapsed vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat: Küllastusannus 6 mg/kg (kuni maksimaalselt 300 mg) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) üks kord ööpäevas. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immunosupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	Täiskasvanud: Küllastusannus 300 mg Noxafil kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immunosupressioonist taastumisest. AML-i (äge müeloidne leukeemia) või MDS-iga (müelodüsplastiline sündroom) patsientidel tuleb profülaktilist ravi Noxafiliga alustada mitu päeva enne neutropeenia eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm ³ kohta.
	Lapsed vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat: Küllastusannus 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) üks kord ööpäevas. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immunosupressioonist taastumisest. Ägeda müeloidse

	leukeemia või müelodüsplastilise sündroomiga patsientidel tuleb profülaktilist ravi Noxafiliga alustada mitu päeva enne neutropeenია eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm ³ kohta.
--	---

Noxafil tuleb manustada tsentraalse veenitee kaudu, sealhulgas tsentraalveeni kateetri või perifeerselt sisestatud tsentraalse veenikateetri (*peripherally inserted central catheter*, PICC) kaudu aeglase intravenoosse infusioonina ligikaudu 90 minuti jooksul. Noxafil infusioonilahuse kontsentrati ei tohi manustada boolusena. Kui tsentraalveeni kateeter puudub, siis võib ühekordse infusiooni manustada perifeerse veenikateetri kaudu. Perifeerse veenikateetri kaudu manustades tuleb infusiooni manustada ligikaudu 30 minuti jooksul (vt lõigud 4.8 ja 6.6).

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens < 50 ml/min) võib oodata intravenoosses ravimvormis kasutatava kandjaaine sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatriumi kuhjumist. Nendel patsientidel tuleb kasutada Noxafil suukaudseid ravimvorme, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhe antud patsiendi jaoks õigustab Noxafil infusioonilahuse kontsentrati kasutamist. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida seerumi kreatiniinisaldust (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Piiratud andmed maksakahjustuse (sealhulgas kroonilise maksahaiguse Childi-Pugh' klass C) mõju kohta posakonasooli farmakokineetikale näitavad ekspositsiooni suurenemist plasmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid ei viita annuse kohandamise vajadusele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Suurema plasmasisalduse tekkevõimaluse tõttu tuleb siiski olla ettevaatlik.

Lapsed

Posakonasooli ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad. Noxafil infusioonilahuse kontsentrati ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel prekliiniliste ohutustulemuste tõttu (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Noxafil infusioonilahuse kontsentrati vajab enne manustamist lahjendamist (vt lõik 6.6). Noxafil tuleb manustada tsentraalse veenitee kaudu, sealhulgas tsentraalveeni kateetri või PICC-i kaudu aeglase intravenoosse infusioonina ligikaudu 90 minuti jooksul (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8). Noxafil infusioonilahuse kontsentrati ei tohi manustada boolusena.

Kui tsentraalveeni kateeter puudub, siis võib ühekordse infusiooni manustada perifeerse veenikateetri kaudu. Perifeerse veenikateetri kaudu manustades tuleb infusioonikoha reaktsioonide võimaluse vähendamiseks infusiooni manustada ligikaudu 30 minuti jooksul (vt lõik 4.8).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga, sest see võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) patsientidele venetoklaksi ravi alustamise ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb posakonasooli ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme tõusu ja/või kliinilist hepatiiti). Maksafunktsiooni tõusnud laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid.

Maksakahjustusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega piiratud kliinilise kogemuse ja võimaluse tõttu, et posakonasooli tase plasmas võib neil patsientidel olla kõrgem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske neerukahjustusega patsientide jälgimine

Seoses ekspositsiooni varieeruvusega tuleb raske neerukahjustusega patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida posakonasooliga ravi alguses ja ravi käigus. Patsiente, kellel ravi ajal posakonasooliga tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja bilirubiini). Kaaluda tuleb posakonasooli manustamise lõpetamist, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

QTc-intervalli pikenemine

Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Posakonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Posakonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmia seisundid, nagu:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine;
- kardiomiopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral;
- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (teised, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasooliga ravi alustamist ning selle ajal. Pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni manustamist on patsientide keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas (C_{max}) 4 korda suuremad võrreldes suukaudse suspensiooni manustamisega. Ei saa välistada tugevamat toimet QTc-intervallile. Eriti tähelepanelik soovitatakse olla juhtudel, kui posakonasooli manustatakse perifeersesse veeni, sest soovituslik 30-minutiline manustamise aeg võib veelgi C_{max} -i suurendada.

Ravimite koostoimed

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleb posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

Midasolaam ja teised bensodiasepiinid

Pikenenud sedatsiooni ohu ja võimaliku respiratoorse depressiooni riski tõttu tuleb posakonasooli samaaegset manustamist koos mis tahes CYP3A4 vahendusel metaboliseeritava bensodiasepiiniga (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) kaaluda ainult kindla vajaduse korral. Kaaluda tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Vinkristiini toksilisus

Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimetega, sh krambid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli tohib kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A inhibiitorite, sh posakonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraat venetoklaksiga võib suurendada venetoklaksi toksilisust, sh riski tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) ja neutropeenia tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Täpsemaid juhiseid vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambivastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon) ja efavirens

Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

Ekspositsioon plasmal

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni intravenoossele manustamisele järgnevad plasmakontsentratsioonid on üldiselt kõrgemad kui kontsentratsioonid, mis on saavutatud posakonasooli suukaudse suspensiooniga. Mõnedel patsientidel võib posakonasooli kontsentratsioon plasmal pärast posakonasooli manustamist aja jooksul suurened (vt lõik 5.2).

Trombemboolilised tüsistused

Trombemboolilised tüsistused on kindlaks tehtud kui üks intravenoosse posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni võimalik risk, mida aga ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Kliinilistes uuringutes täheldati tromboflebiiti. Ettevaatus on vajalik mis tahes trombemboolilise tüsistuse nähu või sümptomi korral (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Naatrium

Ravim sisaldab 462 mg (20 mmol) naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 23%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

Ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 46%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

Noxafil 300 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni peetakse suure naatriumisaldusega ravimiks. Sellega tuleb eriti arvestada patsientide puhul, kes on madala soolasisaldusega dieedil.

Tsüklodekstriin

Ravim sisaldab 6680 mg tsüklodekstriini ühes viaalis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnev teave pärineb posakonasooli suukaudse suspensiooni ja varasemast tableti ravimvormiga saadud andmetest. Kõiki ravimite koostoimeid posakonasooli suukaudse suspensiooniga (v.a need, mis mõjutavad posakonasooli imendumist (mao pH ja motoorika kaudu)) peetakse kehtivaks ka posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooniga.

Teiste ravimite toimed posakonasoolile

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (näiteks verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

Rifabutiin

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-i (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) vastavalt 57%-ni ja 51%-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vt ka allpool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele.

Efavirens

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 45% ja 50%. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Fosamprenaviir

Fosamprenaviiri kombineerimine posakonasooliga võib vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemist. Korduv fosamprenaviiri annuste manustamine (700 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva) alandas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 1. päeval, 200 mg kaks korda ööpäevas 2. päeval ja 400 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 21% ja 23%. Posakonasooli mõju fosamprenaviiri tasemetele fosamprenaviiri manustamisel koos ritonaviiriga ei ole teada.

Fenütoiin

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 41% ja 50%. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Posakonasooli toimed teistele ravimitele

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli koosmanustamine CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide intravenoosel koosmanustamisel ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kooskasutamisel CYP3A4 substraatidega, mis on manustatud suukaudselt ja mille suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida.

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid)

Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid

Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihüdroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimiseni. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (näiteks simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin)

Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Koosmanustamisel posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rabdomüolüüsi tekkega (vt lõik 4.3).

Igihalja (Vinca) alkaloidid

Enamus igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) on CYP3A4 substraadid. Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud tõsiste kõrvaltoimetega (vt lõik 4.4). Posakonasool võib suurendada igihalja alkaloidide kontsentratsioone plasmatasemes, mis võib viia neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteeni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi.

Rifabutiin

Pärast suukaudset manustamist suurendas posakonasool rifabutiini C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 31% ja 72%. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool rifabutiini toimet posakonasooli plasmatasemetele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (näiteks uveiit) tekkimist.

Siroliimus

Korduv suukaudne posakonasooli suukaudse suspensiooni annuste (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena) C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 6,7 korda ja 8,9 korda (vahemikus 3,1...17,5 korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli koosmanustamine siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleb võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust oluliselt vähendada ravi alustamisel posakonasooliga ning siroliimuse kontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasooliga ravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC-i vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutuda alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa, ning hoolikalt jälgida kliinilisi nähte ja sümptomeid, laboratoorseid näitajaid ja koe biopsiaid.

Tsüklosporiin

Südametransplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (näiteks ligikaudu kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasooliga ravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

Takroliimus

Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 121% ja 358%. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasooliga ravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (näiteks ühe kolmandiku võrra hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse

plasmatasemeid hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasooliga ravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

HIV-i proteaasi inhibiitorid

Kuna HIV-i proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende retroviirusevastaste ainete plasmatasemete tõusu posakonasooli toimet. Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 2,6 korda ja 3,7 korda (vahemikus 1,2...26 korda). Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,5 korda ja 2,5 korda (vahemikus 0,9...4,1 korda). Posakonasooli lisamist atasanaviirravile või atasanaviir pluss ritonaviirravile seostati bilirubiini plasmataseme tõusuga. Retroviirusevastaste ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid

Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,05 mg/kg) plasmakontsentratsiooni (AUC) 83%. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,4 mg ühekordne annus) C_{max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,3 ja 4,6 korda (vahemikus 1,7...6,4 korda); posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine annuses 400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul suurendas intravenoosse midasolaami C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 1,6 ja 6,2 korda (vahemikus 1,6...7,6 korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 2,2 ja 4,5 korda. Lisaks suurendas koosmanustatud posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3...4 tunnilt kuni 8...10 tunnini. Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav koosmanustamisel posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist (vt lõik 4.4).

CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin)

Koosmanustamisel posakonasooliga soovitatakse regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimist. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

Digoksiin

Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasooliga ravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

Sulfoniüluuread

Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

All-trans-retiinhape (ATRA) ehk tretinoiin

Kuna ATRA metabolism toimub maksa CYP450 ensüümide, eeskätt CYP3A4 vahendusel, võib posakonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) samaaegne manustamine suurendada ekspositsiooni tretinoiinile, mis põhjustab suurenenud toksilisust (eeskätt hüperkaltseemiat). Ravi ajal posakonasooliga ja ravile järgnevatel päevadel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ning vajadusel kaaluda selle järgi tretinoiini annuse adekvaatset kohandamist.

Venetoklaks

Võrreldes eraldi manustatava 400 mg venetoklaksiga suurendas tugeva CYP3A inhibiitori 300 mg posakonasooli koosmanustamine 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga 7 päeva jooksul 12 patsiendile

venetoklaksi C_{max} väärtust vastavalt 1,6-kordselt ja 1,9-kordselt ning AUC-d 1,9-kordselt ja 2,4-kordselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vaata venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasooliga ravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Posakonasoolil ei olnud mõju isaste rottide fertiilsusele annustes kuni 180 mg/kg (ületab inimestel 300 mg intravenoosse annuse manustamisel täheldatud ekspositsiooni plasmas 2,8 korda) ega emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg intravenoosse annuse manustamisel täheldatud ekspositsiooni plasmas 3,4 korda). Kliiniline kogemus posakonasooli võimaliku mõju hindamisel inimese fertiilsusele puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Et posakonasooli kasutamisel on täheldatud teatud kõrvaltoimeid (näiteks pearinglus, unisus jne), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet, on vajalik ettevaatus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on põhiliselt saadud suukaudse suspensiooniga läbi viidud uuringutest.

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, püreeksia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraat

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ohutust on hinnatud 72 tervel vabatahtlikul ja 268 patsiendil, kes osalesid seenevastase profülaktika kliinilises uuringus.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja posakonasooli tableti ohutust on hinnatud 288 patsiendil, kes osalesid aspergilloosi kliinilises uuringus; neist 161 patsienti said infusioonilahuse kontsentraati ja 127 patsienti said tableti ravimvormi.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati uuriti ainult AML-i ja MDS-iga patsientidel ning samuti patsientidel HSCT järgselt, kellel oli GVHD või risk selle tekkeks. Infusioonilahuse kontsentraadi kasutamise maksimaalne kestus oli lühem kui suukaudsel suspensioonil. Infusioonilahuse kasutamisel oli ravimi ekspositsioon plasmas suurem kui suukaudse suspensiooni puhul.

Tervete vabatahtlikega tehtud posakonasooli esimestes uuringutes seostus posakonasooli üksikannuse perifeerse veenikateetri kaudu 30 minuti jooksul manustamine infusioonikoha reaktsioonide

esinemissagedusega 12% (tromboflebiidi esinemissagedus 4%). Posakonasooli annuste korduv manustamine perifeerse veenikateetri kaudu seostus tromboflebiidiga (esinemissagedus 60%). Seetõttu manustati järgnevates uuringutes posakonasooli tsentraalveeni kateetri kaudu. Kui tsentraalveeni kateeter ei olnud kohe kättesaadav, siis võisid patsiendid saada ühekordse infusiooni perifeerse veenikateetri kaudu 30 minuti jooksul. Perifeerse infusiooni kestus kauem kui 30 minutit viib infusioonikoha reaktsioonide ja tromboflebiidi esinemissageduse suurenemiseni.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ohutust on kliinilistes uuringutes hinnatud 268 patsiendil. Patsiendid kaasati seenevastaseks profülaktikaks manustatud posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi mittevõrdlevasse farmakokineetika ja ohutuse uuringusse (uuring 5520). Üksteist patsienti said posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi 200 mg üksikannusena, 21 patsienti said 200 mg ööpäevase annusena mediaanselt 14 päeva jooksul ja 237 patsienti said 300 mg ööpäevase annusena mediaanselt 9 päeva jooksul. Üle 28-päevase manustamise kohta ohutusandmed puuduvad. Ohutusandmed eakate kohta on piiratud.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks (> 25%), mis avaldus üks kord ööpäevas 300 mg posakonasooli intravenoosse manustamise perioodil, oli kõhulahtisus (32%).

Kõige sagedasem kõrvaltoime (> 1%), mis põhjustas 300 mg posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi üks kord ööpäevas manustatava ravi katkestamist, oli AML (1%).

Posakonasooli tablettide ja infusioonilahuse kontsentradi ohutust uuriti ka invasiivse aspergilloosi ravi kontrollrühmaga uuringus. Invasiivse aspergilloosi ravi maksimaalne kestus oli sarnane sellega, mida täheldati suukaudse suspensiooni kasutamisel päästeraviks, ning pikem kui tablettide või infusioonilahuse kontsentradi kasutamisel profülaktikaks.

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentradi ohutus

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentradi ohutust profülaktilisel kasutamisel on hinnatud 115 lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat. Immuunsüsteemi puudulikkusega lastele, kellel oli teadaolev või oodatav neutropeenia, manustati posakonasooli annuseid 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg või 6 mg/kg.

Teatatud kõrvaltoimed olid üldiselt kooskõlas oodatavate kõrvaltoimetega hetkel pahaloomulise kasvaja ravi saavate laste onkoloogilises populatsioonis ning posakonasooli ohutusandmetega täiskasvanutel.

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 2%) olidalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,6%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3,5%) ja lööve (2,6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi*

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Neutropeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia, põrnainfarkt
Harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon
Harv	Ülitundlikkusreaktsioon

Endokriinsüsteemi häired	
Harv	Neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres, pseudoaldosteronism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Elektrolüütide tasakaalu häire, anoreksia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia, hüpoglükeemia
Pühhaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, unehäire
Harv	Pühhootiline häire, depressioon
Närvisüsteemi häired	
Sage	Paresteesia, peeringlus, unisus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
Aeg-ajalt	Konvulsioonid, neuropaatia, hüpesteesia, treemor, kõnelemisvõimetus, unetus
Harv	Tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, minestus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Hägune nägemine, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine
Harv	Diploopia, skotoom
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Harv	Kuulmislangu
Südame häired	
Aeg-ajalt	Pikenenud QT sündroom ^s , muutused elektrokardiogrammis ^s , palpitatsioonid, bradükardia, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia, tahhükardia
Harv	<i>Torsades de pointes</i> , äkksurm, ventrikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, tromboflebiit, vaskuliit
Harv	Kopsuemboolia, süvaveenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Kõha, ninaverejooks, luksumine, ninakinnisus, pleuriitiline valu, tahhüpnöe
Harv	Pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, meteorism, kõhukinnisus, pärapüürkonna ebamugavustunne
Aeg-ajalt	Pankreatiit, kõhupuhitus, enteriit, ebamugavustunne ülakõhus, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu turse
Harv	Seedetrakti verejooks, soolesulgus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ASAT, suurenenud ALAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliselise fosfataasi, suurenenud GGT)
Aeg-ajalt	Hepatotsellulaarne kahjustus, hepatiit, ikterus, hepatomegalia, kolestaas, hepatotoksilisus, maksa funktsiooni häire
Harv	Maksapuudulikkus, kolestaatilise hepatiit, hepatosplenomegalia, maksa hellus, motoorika häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt	Suuhaavand, alopeetsia, dermatiit, erüteem, täppverevalumid
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Selja-, kaela-, jäsme-, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus
Harv	Neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Menstruatsioonihäire
Harv	Rinnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Pürektsia (palavik), asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	Turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavustunne rindkeres, ravimitalumatus, närvilisus, infusioonikoha valu, infusioonikoha flebiit, infusioonikoha tromboos, limaskestapõletik
Harv	Keeleturse, näoturse
Uuringud	
Aeg-ajalt	Ravimite plasmatasemete muutused, vere fosforisisalduse langus, kõrvalekalle rindkere röntgenülevõttel

* Põhineb suukaudse suspensiooni, gastroresistentsete tablettide, infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga täheldatud kõrvaltoimetel.

§ Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Turuletulekujärgselt on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi üleannustamise kogemus puudub.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni kuni 1600 mg ööpäevas, kõrvaltoimeid, mis oleks erinenud nendest, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis posakonasooli suukaudset suspensiooni 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uuringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Spetsiifiline ravi posakonasooli üleannustamise korral puudub. Üleannustamise ravi on toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid; ATC-kood: J02AC04.

Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüüm lanosterool-14 α -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et

posakonasool on toimiv *Rhizomucor*'i, *Mucor*'i ja *Rhizopus*'e liikide suhtes; kliinilised andmed on siiski veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Olemas on järgmised *in vitro* andmed, kuid nende kliiniline tähendus on teadmata. Seireuringus, mis viidi läbi aastatel 2010...2018 kogutud > 3000 hallituse kliinilise isolaadiga, olid 90% mitte-*Aspergillus* seentel *in vitro* minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid MIK) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

Aspergillus spp. epidemioloogilised piirväärtused

Kasutades Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) meetodit, on kindlaks määratud posakonasooli epidemioloogilised piirväärtused (*Epidemiological Cut-off (ECOFF) Values*), mis eristavad looduslikku populatsiooni omandatud resistentsusega isolaatidest.

EUCAST-i ECOFF-i väärtused:

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

Antud hetkel on ebapiisavalt andmeid *Aspergillus* spp. kliiniliste murdepunktide määramiseks. ECOFF-i väärtused ei ole võrdelised kliiniliste murdepunktidega.

Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid posakonasoolile (tundlik (T), resistentne (R)):

- *Candida albicans*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Kliiniliste murdepunktide määramiseks teistele *Candida* liikidele on hetkel andmeid ebapiisavalt.

Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuks täiendavat eelist.

Kliiniline kogemus

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi andmeid ühendava uuringu kokkuvõte

Uuring 5520 oli mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi farmakokineetilisi omadusi, ohutust ja talutavust.

Uuringusse 5520 kaasati kokku 279 isikut, kellest 268 said vähemalt ühe annuse posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi. Kohort 0 koostati, et hinnata posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi üksikannuse talutavust manustatuna tsentraalse veenitee kaudu.

Kohortide 1 ja 2 uuritavate populatsiooni moodustasid hiljuti keemiaravi saanud AML-i ja MDS-iga patsiendid, kellel oli tekkinud või arvati tekkivat väljendunud neutropeenia. Kohortides 1 ja 2 hinnati kahte erinevat annuse rühma: 1. päeval 200 mg kaks korda ööpäevas ja edaspidi 200 mg üks kord

ööpäevas (kohort 1) ning 1. päeval 300 mg kaks korda ööpäevas ja edaspidi 300 mg üks kord ööpäevas (kohort 2).

3. kohordi uuritavate populatsioonis olid: 1) AML-i või MDS-iga patsiendid, kes olid hiljuti saanud keemiaravi ja kellel oli tekkinud või arvati tekkivat väljendunud neutropeenia, ja 2) patsiendid, kellele oli tehtud HSCT ja kes said immunosupressiivset ravi GVHD ennetamiseks või raviks. Neid patsientide rühmi oli eelnevalt uuritud posakonasooli suukaudse suspensiooni keskses kontrollitud uuringus. Lähtudes kohortidest 1 ja 2 saadud farmakokineetika ja ohutuse andmetest said kohordis 3 kõik isikud ravimit 300 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval, millele järgnes 300 mg manustamine üks kord ööpäevas.

Uuringus osalejate kogu populatsiooni keskmine vanus oli 51 aastat (vahemik 18...82 aastat), 95% olid valged, peamine etniline kuuluvus oli ei hispaanlane ega latiino (92%) ja 55% olid meessoost. Uuringus raviti 155 (65%) AML-i või MDS-iga patsienti ja 82 (35%) vereloome tüvirakkude siirdamise (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) läbinud patsienti, kellel nimetatud haigus oli uuringuga liitumisel primaarne haigus.

Järjestikused farmakokineetika proovid võeti esimesel päeval ja tasakaaluseisundis 14. päeval kõikidelt 1. ja 2. kohordi uuritavatel ja 10. päeval 3. kohordi alamrühmalt. See järjestikune farmakokineetiline analüüs näitas, et 94%-l üks kord ööpäevas 300 mg saanud uuritavatest oli tasakaaluseisundi C_{kesk} vahemikus 500...2500 ng/ml. (C_{kesk} oli posakonasooli tasakaaluoleku keskmine kontsentratsioon, arvatuna valemi AUC/annustamise intervall (24 tundi) järgi). See ekspositsioon valiti kaalutledes posakonasooli suukaudse suspensiooni farmakokineetikat/farmakodünaamikat. 300 mg üks kord ööpäevas saanud isikutel saavutati tasakaaluolekus keskmine C_{kesk} 1500 ng/ml.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettide uuring invasiivse aspergilloosiga patsientidel

Posakonasooli ohutust ja efektiivsust invasiivse aspergilloosiga patsientide ravis hinnati topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (uuring 69) 575 patsiendil, kellel oli kinnitatud, tõenäoline või võimalik invasiivne seeninfektsioon EORTC/MSG kriteeriumite alusel.

Patsiente raviti posakonasooli (n = 288) infusioonilahuse kontsentradi või tablettidega, mida manustati annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas). Võrdlusrühma patsiente raviti vorikonasooliga (n = 287), mida manustati intravenoosselt annuses 6 mg/kg kaks korda ööpäevas 1. päeval ning seejärel vorikonasooli annusega 4 mg/kg kaks korda ööpäevas (intravenoosne), või suukaudse annusena 300 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja seejärel 200 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli 67 päeva (posakonasool) ja 64 päeva (vorikonasool).

Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis (kõik isikud, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit) manustati 288 patsiendile posakonasooli ja 287 patsiendile vorikonasooli. Täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioon on ITT populatsiooni alamrühm isikutest, keda liigitati sõltumatu hindamise käigus kui kinnitatud või tõenäolise invasiivse aspergilloosi diagnoosi kandjaid: posakonasooli rühmas 163 isikut ja vorikonasooli rühmas 171 isikut. Tabelites 3 ja 4 on esitatud vastavalt üldsuresus ja üldine kliiniline ravivastus neis kahes populatsioonis.

Tabel 3. Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldsuresus 42. ja 84. päeval ravikavatsuslikus (ITT) ja täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Suresus ITT populatsioonis 42. päeval	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Suresus ITT populatsioonis 84. päeval	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Suresus FAS populatsioonis 42. päeval	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Suresus FAS populatsioonis 84. päeval	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

Tabel 4. Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldine kliiniline ravivastus 6. ja 12. nädalal FAS populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	Edukus (%)	N	Edukus (%)	
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 6. nädalal	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 12. nädalal	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

* Eduka üldise kliinilise ravivastusena määratleti elulemust koos osalise või täieliku ravivastusega Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

Gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentradi andmeid ühendava uuringu kokkuvõte

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti farmakokineetikat ja ohutust on hinnatud 115 lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat ühes randomiseerimata, mitmekeskuselises, avatud, järjestikku suurenevate annustega uuringus (uuring 097). Immuunsüsteemi puudulikkusega lastele, kellel oli teadaolev või eeldatav neutropeenia, manustati posakonasooli annuseid 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg või 6,0 mg/kg ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas). Kõik 115 patsienti said esmalt posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi vähemalt 7 päeva ning 63 patsienti viidi üle gastroresistentsele suukaudse suspensiooni pulbrile ja lahustile. Kõigi ravitud patsientide üldine keskmine ravi kestus (posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti) oli 20,6 päeva (vt lõik 5.2).

Posakonasooli suukaudse suspensiooni uuringute kokkuvõte

Invasiivne aspergilloos

Mittevõrdlevas teise valiku ravi uuringus hinnati posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist jaotatud annustes 800 mg ööpäevas invasiivse aspergilloosi raviks patsientidel, kes ei reageerinud ravile amfoteritsiin B (kaasa arvatud liposoompreparaadid) või itrakonasoooliga, või patsientidel, kes ei talunud neid ravimpreparaate. Kliinilist tulemit võrreldi välise kontrollrühmaga, mis moodustati meditsiiniliste andmete retrospektiivse ülevaatamise käigus. Väline kontrollrühm koosnes 86 patsiendist, kes said kasutuses olevat ravi (nagu ülalpool toodud) põhiliselt samal ajal ja samades uuringukohtades, kui posakonasooliga ravitavad patsiendid. Enamik aspergilloosi juhtudest nii posakonasooli rühmas (88%) kui ka välises kontrollrühmas (79%) loeti eelnenud ravile mitteallunuks.

Nagu näidatud tabelis 5, reageeris ravi lõpus efektiivselt ravile (täieliku või osalise taandumisega) 42% posakonasooliga ravitud patsienti võrreldes 26% välise kontrollrühma patsientidega. Siiski, kuna tegu ei olnud prospektiivse randomiseeritud kontrollitud uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi välise kontrollrühmaga käsitleda ettevaatlikult.

Tabel 5. Posakonasooli suukaudse suspensiooni üldine efektiivsus ravi lõpus invasiivse aspergilloosi korral võrreldes välise kontrollrühmaga

	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Väline kontrollrühm
Üldine ravile reageerimine	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Efektiivsus liigiti		
Kõik mükoloogiliselt kindlaks tehtud <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

Fusarium spp.

11 patsienti 24-st, kellel oli tõestatud või tõenäoline fusarioos, raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooniga 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 212 päeva, mediaan 124 päeva.

Kaheksateistkümnest patsiendist, kes ei talunud või kelle infektsioon ei allunud amfoteritsiin B-le või itrakonasoolile, reageeris ravile seitse patsienti.

Kromoblastomükoos/mütsetoom

9 patsienti 11-st raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 377 päeva, mediaan 268 päeva. Viiel patsiendil nendest oli *Fonsecaea pedrosoi* tekitatud kromoblastomükoos ja 4-l oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

Koktsidoidmükoos

11 patsienti 16-st raviti edukalt (ravi lõpus algtasemel esinenud haigusnähtude ja sümptomite täielik või osaline taandumine) posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 460 päeva, mediaan 296 päeva.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika (uuringud 316 ja 1899)

Kahes randomiseeritud kontrollitud profülaktika uuringus osalesid patsiendid, kellel oli suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Uuring 316 oli randomiseeritud, topeltpime uuring allogeense HSCT retsipientidel, kellel oli GVHD ning kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli kapsleid annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 16 nädalat pärast randomiseerimist; haigestumust hindas pimemeetodil sõltumatu välise ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodil (ajavahemik uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni + 7 päeva). Enamikul uuringusse kaasatud patsientidest (377/600, (63%)) oli ravi alguses äge 2. või 3. astme või krooniline ulatuslik GVHD (195/600, (32,5%)). Keskmise ravi kestus oli 80 päeva posakonasoolirühmas ja 77 päeva flukonasoolirühmas.

Uuring 1899 oli randomiseeritud (hindaja osas) pimeuuring neutropeeniaga patsientidel, kes said AML-i või MDS-i raviks tsütotoksilist kemoteraapiat ning kellele anti posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli suspensiooni annuses 400 mg üks kord ööpäevas või itrakonasooli suukaudset lahust annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodi vältel, mida hindas pimemeetodil sõltumatu välise ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 100 päeva pärast randomiseerimist. Kõige sagedasem põhihaigus (435/602, (72%)) oli uus AML-i diagnoos. Keskmise ravi kestus oli 29 päeva posakonasoolirühmas ja 25 päeva flukonasooli-/itrakonasoolirühmas.

¹ Hõlmab teisi vähem levinud või tundmatuid liike.

Mõlemas profülaktika uuringus oli kõige sagedasem läbimurde infektsioon aspergilloos. Mõlema uuringu tulemused on toodud tabelis 6 ja 7. Võrreldes kontrollrühma patsientidega täheldati läbimurde *Aspergillus*'e infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooli profülaktilist ravi.

Tabel 6. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a	p-väärtus
Tõestatud/tõenäoliste invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide osakaal (%)			
Raviperiood^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Määratud ajaperiood^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Tabel 7. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm ^a
Tõestatud/tõenäolise invasiivsete aspergilloosiga patsientide osakaal (%)		
Raviperiood^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Määratud ajaperiood^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Uuringus 1899 ilmnes oluline üldsuresuse vähenemine posakonasoolirühmas (POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%); $p = 0,048$). Kaplani-Meieri näitaja järgi oli elulemuse tõenäosus kuni 100. päevani pärast randomiseerimist oluliselt suurem posakonasooli saanud patsientidel. Parem elulemus ilmnes nii kõigi surmapõhjuste analüüsimisel ($P = 0,0354$) kui ka invasiivsete seeninfektsioonidega seotud surmade analüüsimisel ($P = 0,0209$).

Uuringus 316 oli üldsuresus sarnane (POS 25%, FLU 28%), kuid invasiivsete seeninfektsioonidega seotud suuresus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299; $P = 0,0413$).

Lapsed

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi kasutamise kogemus lastel on piiratud.

Invasiivse aspergilloosi ravi uuringus said kolm patsienti vanuses 14...17 aastat ravi posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega annuses 300 mg ööpäevas (kaks korda ööpäevas 1. päeval ja edasi üks kord ööpäevas).

Posakonasooli (Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti; Noxafil infusioonilahuse kontsentraat) ohutus ja efektiivsus on tõestatud lastel vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat. Posakonasooli kasutamist nendes vanuserühmades toetavad tõendid, mis on saadud piisavatest ja hästi kontrollitud posakonasooli uuringutest täiskasvanutel, ning farmakokineetika ja ohutuse andmed uuringutest lastel (vt lõik 5.2). Laste uuringutes ei tuvastatud uusi ohusignaale seoses posakonasooli kasutamisega laste vanuserühmas (vt lõik 4.8).

Noxafili ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18...85 aastat enne posakonasooli suukaudse suspensiooni (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtaasemega ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Täheldati korrelatsiooni ravimi kontsentratsiooni ja MIK-i jagatise (AUC/MIK) ning kliinilise tulemuse vahel. *Aspergillus*'e nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~ 200. On väga tähtis, et *Aspergillus*'e nakkusega isikutel saavutataks maksimaalsed plasmatasemed (soovitavad annustamisskeemid vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Jaotumine

Pärast 300 mg posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni manustamist 90 minuti jooksul oli infusiooni lõppedes keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas 3280 ng/ml (variatsioonikordaja 74%). Posakonasoolil on terapeutilises annusevahemikus (200...300 mg) pärast ühekordset ja korduvat manustamist annusega proportsionaalne farmakokineetika. Posakonasooli jaotusruumala on 261 l, mis viitab ekstravaskulaarsele jaotumisele.

Posakonasool seondub suurel määral valkudega (> 98%), peamiselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Posakonasoolil ei ole ühtegi peamist veres ringlevat metaboliiti. Veres ringlevatest metaboliitidest on enamuse posakonasooli glükuronidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud posakonasooli suukaudse suspensiooni annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega umbes 17%.

Eritumine

Pärast 300 mg posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni manustamist eritub posakonasool aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 27 tundi ja keskmise kliirensiga 7,3 l/h. Pärast ¹⁴C-posakonasooli manustamist suukaudse suspensioonina tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77% radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66% radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetahtsaks eliminatsiooni teeks, 14% radioaktiivselt märgistatud annusest eritus uriiniga (< 0,2% radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon saabub 300 mg annusega (üks kord ööpäevas pärast kaks korda ööpäevas manustatud küllastusannust 1. päeval) 6. päevaks.

Pärast 50...200 mg posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooni üksikannuse manustamist suurenesid posakonasooli kontsentratsioonid plasmas rohkem kui proportsionaalselt annusega. Võrdlusena täheldati annusest sõltuvat suurenemist vahemikus 200...300 mg.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Posakonasooli farmakokineetikat hindava populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal ennustati posakonasooli püsikontsentratsioone patsientidel, kellele manustati invasiivse aspergilloosi raviks ja invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati või tablette annuses 300 mg üks kord ööpäevas pärast annustamist kaks korda ööpäevas esimesel päeval.

Tabel 8. Posakonasooli püsikontsentratsiooni plasmakontsentratsioonide ennustatav mediaan populatsioonis (10. protsentiil, 90. protsentiil) pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi või tablettide manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas)

Raviskeem	Populatsioon	C _{kesk} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablett (tühja kõhuga)	Profülaktika	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Invasiivse aspergilloosi ravi	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Infusioonilahuse kontsentraat	Profülaktika	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Invasiivse aspergilloosi ravi	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Posakonasooliga ravitud patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab sellele, et rass, sugu, neerukahjustus ja haigus (profülaktika või ravi) ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Lapsed (< 18-aastased)

On olemas piiratud kogemus (n = 3) posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi kasutamisest lastel invasiivse aspergilloosi ravi uuringus (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Tabelis 9 on esitatud keskmised farmakokineetilised näitajad pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti korduvate annuste manustamist neutropeeniaga lastele vanuses 2 kuni < 18 aastat. Patsiendid kaasati uuringusse kahes vanuserühmas ja neile manustati posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati ja posakonasooli gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit annuses 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas) (vt lõik 5.1).

Tabel 9. Kokkuvõtte püsikontsentratsiooni farmakokineetiliste näitajate geomeetristest keskmistest (% geomeetrisest CV-st) pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti korduvat manustamist annuses 6 mg/kg neutropeeniaga või oodatava neutropeeniaga lastele

Vanuserühm	Annuse tüüp	N	AUC _{0-24 h} (ng·h/ml)	C _{kesk} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (h)	CL/F‡ (l/h)
2...< 7 aastat	IV	17	31 100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57...1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17...7,92)	4,60 (35,2)
7...17 aastat	IV	24	44 200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33...6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00...4,00)	8,39 (190,3)

IV = posakonasooli infusioonilahuse kontsentraat; PFS = posakonasooli gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti; AUC_{0-24 h} = plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ajavahemikus 0...24 h; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; C_{min} = minimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon; T_{max} = aeg maksimaalse täheldatud kontsentratsioonini; CL/F = näiv organismi kogukliirens

* C_{kesk} = ajakeskmised kontsentratsioonid (st AUC_{0-24 h}/24 h)

† Mediaan (minimaalne-maksimaalne)

‡ Kliirens (CL IV puhul ja CL/F PFS-i puhul)

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika mudelil, mis hindab posakonasooli farmakokineetikat, ja ennustades ekspositsioone lastel, saavutatakse posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti soovitatavate annustega posakonasooli püsikontsentratsiooni keskmise kontsentratsiooni (C_{kesk}) sihtekspositsioon ligikaudu 1200 ng/ml ja $C_{kesk} \geq 500$ ng/ml ligikaudu 90%-l patsientidest. Populatsiooni farmakokineetilist mudelit kasutavates simulatsioonides on pärast posakonasooli gastroresistentsete tablettide täiskasvanute annuse manustamist (300 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja 300 mg üks kord ööpäevas alates 2. päevast) 90%-l vähemalt 40 kg kehakaaluga lastest ennustatav $C_{kesk} \geq 500$ ng/ml.

Posakonasooli populatsiooni farmakokineetika analüüs lastel viitab sellele, et vanus, sugu, neerukahjustus ja etniline kuuluvus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Sugu

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

Eakad patsiendid

Eakate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi ohutuse erinevusi.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettide populatsiooni farmakokineetika mudel viitab sellele, et posakonasooli kliirens on seotud vanusega. Posakonasooli C_{kesk} on üldiselt võrreldav noortel ja eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased), kuid väga eakatel (≥ 80 -aastased) on C_{kesk} 11% võrra suurenenud. Seetõttu on soovitatav väga eakaid patsiente (≥ 80 -aastased) kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi farmakokineetika on noortel ja eakatel isikutel (≥ 65 -aastased) võrreldav.

Vanusel põhinevaid farmakokineetika erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, seetõttu ei ole vaja annust kohandada.

Rass

Puuduvad piisavad andmed posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi kasutamise kohta erinevate rasside esindajatel.

Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli suukaudse suspensiooni AUC-i ja C_{max} -i tagasihoidlikku vähenemist (16%) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika mudel posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega viitab sellele, et posakonasooli kliirens sõltub kehakaalust. Patsientidel kehakaaluga > 120 kg on C_{kesk} 25% võrra vähenenud ja patsientidel kehakaaluga < 50 kg on C_{kesk} 19% võrra suurenenud. Seetõttu soovitakse üle 120 kg kehakaaluga patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes.

Neerukahjustus

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ühekordse annuse manustamisel ei täheldatud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($n = 18$, kreatiniin kliirens ≥ 20 ml/min/1,73 m² kehapiina kohta) toimet posakonasooli farmakokineetikale; seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega isikutel ($n = 6$, kreatiniin kliirens < 20 ml/min/1,73 m² kehapiina kohta) oli posakonasooli AUC väga varieeruv (variatsioonikordaja $> 96\%$) võrreldes teiste renaalsete häiretega rühmadega (variatsioonikordaja $< 40\%$). Kuna posakonasool ei elimineeru oluliselt neerude kaudu, arvatakse, et raske neerukahjustus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat ja annust ei ole vaja kohandada. Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Seoses ekspositsiooni

varieeruvusega tuleb raske neerukahjustusega patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes (vt lõik 4.2).

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsioonile; posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooniga ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

Maksakahjustus

Pärast ühekordse suukaudse 400 mg posakonasooli suukaudse suspensiooni annuse manustamist kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega (kuus inimest rühmas) patsientidele oli keskmine AUC 1,3...1,6 korda suurem võrreldes selle väärtusega normaalse maksafunktsiooniga sobitatud kontrollisikutel. Seundumata kontsentratsioone ei määratud ja ei saa välistada, et seundumata posakonasooli ekspositsiooni suurenemine on ulatuslikum kui täheldatud kogu AUC-i 60% suurenemine. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes vastavates rühmades ligikaudu 27 tunnilt kuni ~ 43 tunnini. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid suurema plasmaekspositsiooni võimaluse tõttu on soovitatav rakendada ettevaatust.

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsioonile; posakonasooli infusioonilahuse kontsentratsiooniga ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või suuremad, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellele manustati ravimit ≥ 3 kuud madalama süsteemse toime juures, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkuulistest neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui saadi terapeutiliste annustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile maksimaalse plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 8,9 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel manustades terapeutilisi annuseid (300 mg) intravenoosse infusiooniga. Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,2 korda suurem kui inimestel saavutatakse terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,2 korda ja 8,9 korda suurem kui see, mis saavutati inimestel terapeutiliste annustega.

1-kuulises ahvidega tehtud korduva manustamise uuringus täheldati annusest mittesõltuvat kopsutrombide/embooliate ilmumist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge.

Reproduktiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Toime korral, mis oli nõrgem kui inimestel terapeutiliste annustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja väärarenguid, düstookiat, tiinuseaja pikenedamist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide korral, mis olid suuremad kui inimestel terapeutiliste annustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, peeti neid toimeid reproduktioonile tulenevaks ravi toimest steroidogeneesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Väga noorte koertega, kes said annuseid vanuses 2...8 nädalat, tehtud posakonasooli intravenoosse manustamise mittekliinilises uuringus täheldati ravitud loomadel ajuvatsakeste laienemist võrreldes samaaegsete võrdlusloomadega. Järgnenud 5-kuulise ravivaba perioodi möödudes ei täheldatud võrdlusloomadel ja ravitud loomadel erinevusi ajuvatsakeste laienemise esinemissageduses. Selle leiuga koertel ei olnud neuroloogilisi, käitumuslikke ega arenguhäireid ja samasugust ajuga seotud leidu ei täheldatud posakonasooli suukaudsel manustamisel noortele koertele (vanuses 4 päeva kuni 9 kuud) ega posakonasooli intravenoosel manustamisel noortele koertele (vanuses 10...23 nädalat). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium
Dinaatriumedetaat
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Noxafili ei tohi lahjendada koos:

Ringeri laktaadilahusega
5% glükoosilahus koos Ringeri laktaadilahusega
4,2% naatriumvesinikkarbonaadiga

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis segatud preparaati otsekohe ära kasutada. Kui seda otsekohe ei kasutata, võib lahust säilitada kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. See ravimpreparaat on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bromobutüülkummikorgi ja alumiiniumtihendi abil suletud I tüüpi klaasist vial, mis sisaldab 16,7 ml lahust.

Pakendi suurus: 1 vial

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Noxafil infusioonilahuse kontsentradi manustamise juhised

- Laske külmkapis hoitud Noxafili vialil soojeneda toatemperatuurini.

- Viige 16,7 ml posakonasooli aseptiliselt intravenoosse lahuse kotti (või pudelisse), mis sisaldab segamiseks sobivat lahjendit (vt lahjendite loetelu all) kasutades koguseid vahemikus 150 ml kuni 283 ml sõltuvalt lõplikust kontsentratsioonist, mida soovitakse saavutada (mitte vähem kui 1 mg/ml ja mitte rohkem kui 2 mg/ml).
- Manustage tsentraalse veenitee kaudu, sealhulgas tsentraalveeni kateetri või PICC-i kaudu aeglase intravenoosse infusioonina ligikaudu 90 minuti jooksul. Noxafil infusioonilahuse kontsentraati ei tohi manustada boolusena.
- Kui tsentraalveeni kateeter puudub, siis võib ühekordse infusiooni manustada perifeerse veenikateetri kaudu kogusega, mille korral saavutatakse lahjendamine ligikaudu 2 mg/ml. Perifeerse veenikateetri kaudu manustades tuleb infusiooni manustada ligikaudu 30 minuti jooksul.
Märkus: Kliinilistes uuringutes andis korduv infundeerimine samasse perifeersesse veeni tulemuseks infusioonikoha reaktsioonid (vt lõik 4.8).
- Noxafil on mõeldud ühekordseks kasutuseks.

Järgmisi ravimpreparaate võib infundeerida Noxafil infusioonilahuse kontsentraadiga samal ajal sama veenitee (või kanüüli) kaudu:

Amikatsiinsulfaat
Kaspofungiin
Tsiprofloksatsiin
Daptomütsiin
Dobutamiinvesinikkloriid
Famotidiin
Filgrastiim
Gentamütsiinsulfaat
Hüdromorfoonvesinikkloriid
Levofloksatsiin
Lorasepaam
Meropeneem
Mikafungiin
Morfiinsulfaat
Norepinefriinbitartraat
Kaaliumkloriid
Vankomütsiinvesinikkloriid

Ühtegi ülaltoodud tabelis nimetatamata preparaati ei tohi Noxafiliga sama veenitee (või kanüüli) kaudu manustada.

Noxafil infusioonilahuse kontsentraati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste suhtes. Noxafil lahuse värvus on vahemikus värvitust kuni kahvatukollaseni. Selles vahemikus olevad värvivariatsioonid ei mõjuta toote kvaliteeti.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud järgnevalt nimetatud:

- 5% glükoosi vesilahus
- 0,9% naatriumkloriidilahus
- 0,45% naatriumkloriidilahus
- 5% glükoosi- ja 0,45% naatriumkloriidilahus
- 5% glükoosi- ja 0,9% naatriumkloriidilahus
- 5% glükoosilahus ja 20 meq KCl

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/004 1 vial

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 300 mg posakonasooli. Manustamiskõlblikuks muudetud gastroresistentse suukaudse suspensiooni kontsentratsioon on ligikaudu 30 mg/ml.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravimpreparaat sisaldab 0,28 mg/ml metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja 0,04 mg/ml propüülparahüdroksübensoaati.

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris.

Ravim sisaldab 7 mg propüleenglükooli (E1520) ühes milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti.

Valkjas kuni kollane pulber.

Lahusti on hägune värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks lastel alates 2 aasta vanusest (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidoidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti on näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks lastel alates 2 aasta vanusest:

- patsientidel, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoteraapiat ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse korral suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Kasutamist invasiivse aspergilloosi esimeses ravis vt palun Noxafil infusioonilahuse kontsentraadi ja gastroresistentsete tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kasutamist orofarüingealse kandidiaasi korral vt palun Noxafil suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning Noxafil suukaudse suspensiooni mitte-asendatavus

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti on näidustatud ainult lastele (< 18-aastased). ≥ 18-aastastele täiskasvanutele on saadaval teine ravimvorm (Noxafil suukaudne suspensioon).

Gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit ei tohi kasutada vaheldumisi suukaudse suspensiooniga erinevuste tõttu mõlema ravimvormi annustamisel. Seetõttu tuleb mõlema ravimvormi puhul järgida spetsiifilisi annustamissoovitusi.

Ravi tohib alustada arst, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

Annustamine

Noxafil on saadaval ka 40 mg/ml suukaudse suspensioonina, 100 mg gastroresistentse tabletina ja 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioonina.

Annused lastel alates 2 aasta vanusest kuni < 18 aastat on näidatud tabelis 1.

Maksimaalne annuse maht, mida saab manustada 10 ml annustamissüstlaga, on 8 ml, kasutades ühte Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti kotikest. See vastab maksimaalsele annusele 240 mg (st soovitatav annus patsientidele kehakaaluga 40 kg). Lastel kehakaaluga > 40 kg on soovitatav kasutada posakonasooli tablette, kui patsient on võimeline terveid tablette neelama. Lisateavet annustamise kohta vt tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Soovitatav annus lastel (alates 2 aasta vanusest kuni < 18 aastat) kehakaaluga 10...40 kg

Kehakaal (kg)	Annus (maht)
10...<12 kg	90 mg (3 ml)
12...<17 kg	120 mg (4 ml)
17...<21 kg	150 mg (5 ml)
21...<26 kg	180 mg (6 ml)
26...<36 kg	210 mg (7 ml)
36...40 kg	240 mg (8 ml)

1. päeval manustatakse soovitatav annus kaks korda.

Pärast 1. päeva manustatakse soovitatav annus üks kord ööpäevas.

Ravi kestus

Ravile allumatute invasiivsete seeninfektsioonidega patsientidel või invasiivset seeninfektsiooni põdevatel patsientidel, kes ei talu esmavaliku ravimeid, sõltub ravi kestus põhihaiguse raskusest, immunosupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.

Ägeda müeloidse leukeemia või müelodüplastilise sündroomiga patsientidel tuleb invasiivsete seeninfektsioonide profülaktilist ravi Noxafiliga alustada mitu päeva enne neutropeeniat eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm³ kohta. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immunosupressioonist taastumisest.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju posakonasooli farmakokineetikale ei ole ette näha ja annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Piiratud andmed maksakahjustuse (sealhulgas kroonilise maksahaiguse Childi-Pugh' klass C) mõju kohta posakonasooli farmakokineetikale näitavad ekspositsiooni suurenemist plasmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid ei viita annuse kohandamise vajadusele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Suurema plasmasisalduse tekkevõimaluse tõttu tuleb siiski olla ettevaatlik.

Lapsed

Posakonasooli ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Annus tuleb manustada suukaudselt 30 minuti jooksul pärast segamist.

Noxafil gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit peab manustama kaasasolevate sälkotsaga süstalde abil.

Gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ettevalmistamise ja manustamise kohta vt lõik 6.6 ja „Kasutusjuhend“.

Noxafil gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga, sest see võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli piknemiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) patsientidele venetoklaksi ravi alustamise ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb posakonasooli ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme kergest kuni mõõdukat tõusu ja/või kliinilist hepatiiti).

Maksafunktsiooni tõusnud laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid.

Maksakahjustusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega piiratud kliinilise kogemuse ja võimaluse tõttu, et posakonasooli tase plasmas võib neil patsientidel olla kõrgem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida posakonasooliga ravi alguses ja ravi käigus. Patsiente, kellel ravi ajal posakonasooliga tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja bilirubiini). Kaaluda tuleb posakonasooli manustamise lõpetamist, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

QTc-intervalli pikenemine

Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Posakonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Posakonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmia seisundid, nagu:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine;
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral;
- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (v.a need, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasooliga ravi alustamist ning selle ajal.

Ravimite koostoimed

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleb posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

Midasolaam ja teised bensodiasepiinid

Pikenenud sedatsiooni ohu ja võimaliku respiratoorse depressiooni riski tõttu tuleb posakonasooli samaaegset manustamist koos mis tahes CYP3A4 vahendusel metaboliseeritava bensodiasepiiniga (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) kaaluda ainult kindla vajaduse korral. Kaaluda tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Vinkristiini toksilisus

Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimetega, sh krambid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastasteid aineid, sh posakonasooli tohib kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite, sh posakonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraati venetoklaksiga võib suurendada venetoklaksi toksilisust, sh riski tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) ja neutropeenia tekkeks (vt lõik 4.3 ja 4.5). Täpsemaid juhiseid vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambilvastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon) ja efavirens

Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

Kontsentratsioon plasmal

Pärast posakonasooli tablettide manustamist on posakonasooli kontsentratsioon plasmal enamasti suurem kui posakonasooli suukaudse suspensiooniga saavutatu. Pärast posakonasooli tablettide manustamist võib mõnel patsiendil posakonasooli kontsentratsioon plasmal aja jooksul suurened (vt lõik 5.2).

Gastrointestinaalne düsfunktsioon

Andmed farmakokineetika kohta raske gastrointestinaalse düsfunktsiooniga (nt raske kõhulahtisus) patsientidel on piiratud. Patsiente, kellel esineb raske kõhulahtisus või oksendamine, tuleb hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemise suhtes.

Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati. Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Sorbitool

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Päriliku fruktoositalumatuslega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Propüleenglükool

Ravim sisaldab 7 mg propüleenglükooli (E1520) ühes milliliitris.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed posakonasoolile

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (näiteks verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

Rifabutiin

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-i (plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) vastavalt 57%-ni ja 51%-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vt ka allpool posakonasooli toime kohta rifabutiini plasmatasemele.

Efavirens

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 45% ja 50%. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Fosamprenaviir

Fosamprenaviiri kombineerimine posakonasooliga võib vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemise suhtes. Korduv fosamprenaviiri annuste manustamine (700 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva) alandas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 1. päeval, 200 mg kaks korda ööpäevas 2. päeval ja seejärel 400 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva) C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 21% ja 23%. Posakonasooli mõju fosamprenaviiri tasemetele fosamprenaviiri manustamisel koos ritonaviiriga ei ole teada.

Fenütoiin

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 41% ja 50%. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H₂-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole kliiniliselt olulisi toimeid täheldatud. Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H₂-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole posakonasooli tablettide annust vaja kohandada.

Posakonasooli toimed teistele ravimitele

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli manustamine koos CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide intravenoosel koosmanustamisel ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kasutamisel koos CYP3A4 substraatidega, mis on manustatud suukaudselt ja mille suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida. Mitmeid koostoimete uuringuid viidi läbi tervetel vabatahtlikel, kellel ilmnis tugevam posakonasooli toime võrreldes sama annuse manustanud patsientidega. Posakonasooli toime CYP3A4 substraatidele võib patsientidel olla mõnevõrra madalam kui on täheldatud tervetel vabatahtlikel ning eeldatavasti on see patsientide hulgas erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooliga koosmanustamise mõju CYP3A4 substraatide plasmatasemetele võib samuti patsientidel erineda.

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid)

Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid

Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihüdroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimiseni. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (näiteks simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin)

Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Manustamisel koos posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rabadomüolüüsi tekkega (vt lõik 4.3).

Igihalja (Vinca) alkaloidid

Enamus igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) on CYP3A4 substraadid. Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud tõsiste kõrvaltoimete (vt lõik 4.4). Posakonasool võib suurendada igihalja alkaloidide kontsentratsioone plasmas, mis võib viia neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteneni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi.

Rifabutiin

Posakonasool suurendas rifabutiini C_{max}-i ja AUC-i vastavalt 31% ja 72%. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool rifabutiini toime kohta posakonasooli plasmatasemetele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (näiteks uveiid) tekkimist.

Siroliimus

Korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni annuste (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena) C_{\max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 6,7 korda ja 8,9 korda (vahemikus 3,1...17,5 korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli manustamine koos siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleb võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust oluliselt vähendada ravi alustamisel posakonasooliga ning siroliimuse jääkkontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasooliga ravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC-i vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutuda alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa, ning hoolikalt jälgida kliinilisi nähte ja sümptomeid, laboratoorseid näitajaid ja koe biopsiaid.

Tsüklosporiin

Südametransplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (näiteks ligikaudu kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasooliga ravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

Takroliimus

Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena) C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 121% ja 358%. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasooliga ravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (näiteks ühe kolmandikuni hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse plasmataset hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasooliga ravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

HIV-i proteaasi inhibiitorid

Kuna HIV-i proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende retroviirusevastaste ainete plasmatasete tõusu posakonasooli toimele. Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{\max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 2,6 korda ja 3,7 korda (vahemikus 1,2...26 korda). Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{\max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,5 korda ja 2,5 korda (vahemikus 0,9...4,1 korda). Posakonasooli lisamist atasanaviiriravile või atasanaviir plus ritonaviiriravile seostati bilirubiini plasmatasete tõusuga. Retroviirusevastaste ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid

Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) manustamine intravenoosse midasolaami (0,05 mg/kg) plasmakontsentratsiooni (AUC) 83%. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,4 mg ühekordne annus) C_{\max} -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,3 ja 4,6 korda (vahemikus 1,7...6,4 korda); posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine annuses

400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul suurendas intravenoosse midasolaami C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 1,6 ja 6,2 korda (vahemikus 1,6...7,6 korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus) C_{\max} -i ja AUC-i vastavalt 2,2 ja 4,5 korda. Lisaks suurendas samaaegselt manustatud posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3...4 tunnilt kuni 8...10 tunnini. Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav manustamisel koos posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist (vt lõik 4.4).

CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin)

Manustamisel koos posakonasooliga on soovitatav patsienti regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimise suhtes. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

Digoksiin

Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasooliga ravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

Sulfoniüluuread

Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

All-trans-retiinhape (ATRA) ehk tretinoiin

Kuna ATRA metabolism toimub maksa CYP450 ensüümide, eeskätt CYP3A4 vahendusel, võib posakonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) samaaegne manustamine suurendada ekspositsiooni tretinoiinile, mis põhjustab suurenenud toksilisust (eeskätt hüperkaltseemiat). Ravi ajal posakonasooliga ja ravile järgnevatel päevadel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ning vajadusel kaaluda selle järgi tretinoiini annuse adekvaatset kohandamist.

Venetoklaks

Võrreldes eraldi manustatava 400 mg venetoklaksiga suurendas tugeva CYP3A inhibiitori 300 mg posakonasooli koosmanustamine 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga päeva jooksul 12 patsiendile venetoklaksi C_{\max} väärtust vastavalt 1,6-kordselt ja 1,9-kordselt ning AUC-d 1,9-kordselt ja 2,4-kordselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vaata venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasooliga ravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Posakonasoolil ei olnud mõju isaste rottide fertiilsusele annustes kuni 180 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 3,4 korda) ja emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 2,6 korda). Kliiniline kogemus posakonasooli võimaliku mõju hindamisel inimese fertiilsusele puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Et posakonasooli kasutamisel on täheldatud teatud kõrvaltoimeid (näiteks pearinglus, unisus jne), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitsemise võimet, on vajalik ettevaatus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on põhiliselt saadud suukaudse suspensiooniga läbi viidud uuringutest. Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, pürektsia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentraadi ohutus

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentraadi ohutust profülaktilisel kasutamisel on hinnatud 115 lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat.

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olidalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,6%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3,5%) ja lööve (2,6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi*

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Neutropeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia, põrnainfarkt
Harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon
Harv	Ülitundlikkusreaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Harv	Neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres, pseudoaldosteronism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Elektrolüütide tasakaalu häire, anoreksia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia, hüpopglükeemia
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, unehäire
Harv	Psühhootiline häire, depressioon

Närvisüsteemi häired	
Sage	Paresteesia, pearinglus, unisus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
Aeg-ajalt	Konvulsioonid, neuropaatia, hüpesteesia, treemor, kõnelemisvõimetus, unetus
Harv	Tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, minestus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Hägune nägemine, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine
Harv	Diploopia, skotoom
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Harv	Kuulmislangu
Südame häired	
Aeg-ajalt	Pikenenud QT sündroom [§] , muutused elektrokardiogrammis [§] , palpitatsioonid, bradükardia, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia, tahhükardia
Harv	<i>Torsades de pointes</i> , äkksurm, ventrikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, vaskuliit
Harv	Kopsuemboolia, süvaveenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Köha, ninaverejooks, luksumine, ninakinnisus, pleuriitiline valu, tahhüpnöe
Harv	Pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, meteorism, kõhukinnisus, pärakupiirkonna ebamugavustunne
Aeg-ajalt	Pankreatiit, kõhupuhitus, enteriit, ebamugavustunne ülakõhus, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu turse
Harv	Seedetrakti verejooks, soolesulgus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ALAT, suurenenud ASAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliseline fosfataas, suurenenud GGT)
Aeg-ajalt	Hepatotsellulaarne kahjustus, hepatiit, ikterus, hepatomegalia, kolestaas, hepatotoksilisus, maksa funktsiooni häire
Harv	Maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, hepatosplenomegalia, maksa hellus, mootorika häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt	Suuhaavand, alopeetsia, dermatiit, erüteem, täppverevalumid
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Selja-, kaela-, jäsme-, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus
Harv	Neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Menstruatsioonihäire
Harv	Rinnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Püreksia (palavik), asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	Turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavustunne rindkeres, ravimitalumatus, närvilisus, limaskestapõletik
Harv	Keeleturse, näoturse

Uuringud

Aeg-ajalt Ravimite plasmatasemete muutused, vere fosforisisalduse langus, kõrvalekalle rindkere röntgenülesvõttel

* Põhineb suukaudse suspensiooni, gastroresistentsete tablettide, infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga täheldatud kõrvaltoimetel.

§ Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Posakonasooli suukaudse suspensiooni turuletulekujärgse järelevalve käigus on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti üleannustamise kogemus puudub.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli suukaudse suspensiooni annuseid kuni 1600 mg ööpäevas, teistsuguseid kõrvaltoimeid kui neid, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis posakonasooli suukaudset suspensiooni 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uuringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Spetsiifiline ravi posakonasooli üleannustamise korral puudub. Üleannustamise ravi on toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid; ATC-kood: J02AC04.

Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüüm lanosterool-14 α -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et posakonasool on toimiv *Rhizomucor*'i, *Mucor*'i ja *Rhizopus*'e liikide suhtes; kliinilised andmed on siiski veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Olemas on järgmised *in vitro* andmed, kuid nende kliiniline tähendus on teadmata. Seireuringus, mis viidi läbi aastatel 2010...2018 kogutud > 3000 hallituse kliinilise isolaadiga, olid 90% mitte-*Aspergillus* seentel *in vitro* minimaalsed inhibeervad kontsentratsioonid (MIK) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

Aspergillus spp. epidemioloogilised piirväärtused

Kasutades Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) meetodit, on kindlaks määratud posakonasooli epidemioloogilised piirväärtused (*Epidemiological Cut-off (ECOFF) Values*), mis eristavad looduslikku populatsiooni omandatud resistentsusega isolaatidest.

EUCAST-i ECOFF-i väärtused:

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

Antud hetkel on ebapiisavalt andmeid *Aspergillus* spp. kliiniliste murdepunktide määramiseks. ECOFF-i väärtused ei ole võrdelised kliiniliste murdepunktidega.

Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid posakonasoolile (tundlik (T), resistentne (R)):

- *Candida albicans*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: T ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Kliiniliste murdepunktide määramiseks teistele *Candida* liikidele on hetkel andmeid ebapiisavalt.

Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuks täiendavat eelist.

Kliiniline kogemus

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti ning infusioonilahuse kontsentraadi andmeid ühendava uuringu kokkuvõte

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ning gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti farmakokineetikat ja ohutust on hinnatud 115 lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat ühes randomiseerimata, mitmekeskuselises, avatud, järjestikku suurenevate annustega uuringus (uuring 097). Immuunsüsteemi puudulikkusega lastele, kellel oli teadaolev või eeldatav neutropeenia, manustati posakonasooli annuseid 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg või 6,0 mg/kg ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas). Kõik 115 patsienti said esmalt posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati vähemalt 7 päeva ning 63 patsienti viidi üle gastroresistentsele suukaudse suspensiooni pulbrile ja lahustile. Kõigi ravitud patsientide üldine keskmine ravi kestus (posakonasooli infusioonilahuse kontsentraat ja gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti) oli 20,6 päeva (vt lõik 5.2).

Lapsed

Posakonasooli ohutus ja efektiivsus on tõestatud lastel vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat.

Posakonasooli kasutamist nendes vanuserühmades toetavad tõendid, mis on saadud piisavatest ja hästi kontrollitud posakonasooli uuringutest täiskasvanutel, farmakokineetika ja ohutuse andmed uuringutest lastel ning populatsiooni farmakokineetika mudelitest (vt lõik 5.2). Laste uuringutes ei tuvastatud uusi ohusignaale seoses posakonasooli kasutamisega laste vanuserühmas (vt lõik 4.8).

Noxafil'i ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18...85 aastat enne posakonasooli suukaudse suspensiooni (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtasemega ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti absoluutne biosaadavus on ligikaudu 83%. Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti manustamine täiskasvanutele pärast rasvarikast einet ei mõjutanud oluliselt AUC-d ning põhjustas mõõdukat (23%...41%) C_{max} -i vähenemist. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel ei tuvastatud olulist toidu mõju posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti biosaadavusele lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat. Seetõttu saab gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit manustada sõltumata toidukordadest.

Posakonasooli gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti samaaegne manustamine mao pH-d või mao peristaltikat mõjutavate ravimitega ei mõjuta eeldatavasti olulisel määral posakonasooli farmakokineetilist ekspositsiooni, põhinedes sarnasusel gastroresistentsete tablettidega.

Viidi läbi *in vitro* lahustuvusuuring, et hinnata alkoholi (5, 10, 20 ja 40%) mõju Noxafil gastroresistentse pulbri ja suukaudse suspensiooni lahusti lahustumisele. Leiti, et *in vitro* tingimustes vabaneb alkoholi juuresolekul posakonasool Noxafil gastroresistentse pulbri ja suukaudse suspensiooni lahusti ravimvormist kiiremini, mis võib mõjutada toimeaine prolungeeritud vabanemise omadusi.

Jaotumine

Põhinedes IV või PFS ravimvormi saavate patsientide populatsiooni FK modelleerimisel, on posakonasooli tsentraalne jaotusruumala 112 l (suhteline standardviga (RSE) 5,2%). Posakonasooli seonduvus valkudega on suur (> 98%); seonduv ülekaalukalt seerumi albumiinidega.

Biotransformatsioon

Posakonasoolil ei ole ühtegi peamist veres ringlevat metaboliiti ja selle kontsentratsioonid ei muutu tõenäoliselt CYP450 ensüümide inhibiitorite toimetel. Teistest veres ringlevatest metaboliitidest on enamuse posakonasooli glükuroniidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega ligikaudu 17%.

Eritumine

Põhinedes IV või PFS ravimvormi saavate patsientide populatsiooni FK modelleerimisel, eritub posakonasool aeglaselt keskmise kliirensiga 4,7 l/h (RSE 3,9%), vastava poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 24 tundi. Pärast ^{14}C -posakonasooli manustamist tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77% radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66% radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetähtsaks eliminatsiooniteeks, 14% radioaktiivselt märgistatud annusest eritus uriiniga (< 0,2% radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon saabub 7. päevaks pärast PFS-i saavatele lastele ravimi annustamist üks kord ööpäevas (esimesel päeval kaks korda ööpäevas).

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed (< 18-aastased)

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika mudelil, mis hindab posakonasooli farmakokineetikat, ja ennustades ekspositsioone lastel, saavutatakse posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti soovitatavate annustega posakonasooli

püsi kontsentratsiooni keskmise kontsentratsiooni (C_{kesk}) sihtekspositsioon ligikaudu 1200 ng/ml ja $C_{\text{kesk}} \geq 500$ ng/ml ligikaudu 90%-l patsientidest. Populatsiooni farmakokineetilist mudelit kasutavates simulatsioonides on pärast posakonasooli gastroresistentsete tablettide täiskasvanute annuse manustamist (300 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja 300 mg üks kord ööpäevas alates 2. päevast) 90%-l vähemalt 40 kg kehakaaluga lastest ennustatav $C_{\text{kesk}} \geq 500$ ng/ml.

Posakonasooli populatsiooni farmakokineetika analüüs lastel viitab sellele, et vanus, sugu, neerukahjustus ja etniline kuuluvus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed nendega, mis saadi inimestel raviannustega või suuremad.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellele manustati ravimit ≥ 3 kuud madalamate plasmakontsentratsioonide juures kui need, mis saadi inimestel raviannustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkümnepäevaste neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui saadi raviannustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Väga noorte koertega, kes said annuseid vanuses 2...8 nädalat, tehtud posakonasooli intravenoosse manustamise mittekliinilises uuringus täheldati ravitud loomadel ajuvatsakeste laienemist võrreldes samaaegsete võrdlusloomadega. Järgnenud 5-kuulise ravivaba perioodi möödudes ei täheldatud võrdlusloomadel ja ravitud loomadel erinevusi ajuvatsakeste laienemise esinemissageduses. Selle leiuga koertel ei olnud neuroloogilisi, käitumuslikke ega arenguhäireid ja samasugust ajuga seotud leidu ei täheldatud posakonasooli suukaudsel manustamisel noortele koertele (vanuses 4 päeva kuni 9 kuud) ega posakonasooli intravenoosel manustamisel noortele koertele (vanuses 10...23 nädalat). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Korduvtoksilisuse farmakoloogilises ohutusuuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile maksimaalse plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 8,5 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel raviannustega. Korduvtoksilisuse farmakoloogilises ohutusuuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,1 korda suurem kui inimestel raviannustega saavutatav. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsioonide korral, mis olid vastavalt 2,1 korda ja 8,5 korda suuremad kui see, mis saavutati inimestel raviannustega.

Reproduktsiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Plasmakontsentratsioonide juures, mis olid väiksemad kui inimestel raviannustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja vääramisvõimet, düstookiat, tiinuseaja pikenedamist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui inimestel raviannustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, peeti neid toimeid reproduktsioonile tulenevaks ravi toimest steroidide genesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat

Lahusti

puhastatud vesi
glütserool (E422)
metüülparahüdroksübensoaat (E218)
propüülparahüdroksübensoaat
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
veevaba sidrunhape (E330)
ksantaankummi (E415)
naatriumtsitraat (E331)
naatriumsahhariin (E954)
mikrokristalliline tselluloos
naatriumkarmelloos
karrageeni kaltsiumsulfaadi trinaatriumfosfaat (E407)
sorbitooli lahus (E420)
kaaliumsorbaat (E202)
marja-tsitruse magus lõhna- ja maitseaine, sisaldab: propüleenglükool (E1520), vesi, looduslikud ja kunstlikud lõhna- ja maitseained
vahuvastane Af-emulsioon, sisaldab: polüetüleenglükool (E1521), oktametüülsüklotetrasiloksaan, dekametüülsüklopentasiloksaan ja polü(oksü-1,2-etaandiüül), alfa.-(1-oksooktadetsüül)-.omega.-hüdroksü

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 30 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti tarnitakse pakendites, mis sisaldavad:

Pakend 1. Komplektis on 8 lapsekindlat ühekordselt kasutatavat kotikest (PET/alumiinium/LLDPE), kaks 3 ml (rohelist) sälkotsaga süstalt, kaks 10 ml (sinist) sälkotsaga süstalt, kaks segamistassi, üks 473 ml lahusti pudel (HDPE) polüpropüleenist (PP) korgiga ja fooliumist induktsoontihendiga ning üks pudeliadapter lahusti pudeli jaoks.

Pakend 2. Karbis on kuus 3 ml (rohelist) ja kuus 10 ml (sinist) sälkotsaga süstalt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti manustamiskõlblikuks muutmist ja manustamist kirjeldatakse täielikult kasutusjuhendi voldikus, mis on komplektiga kaasas. Lapsevanemaid ja/või hooldajaid peab juhendama, et nad peavad enne Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti manustamiskõlblikuks muutmist ja manustamist selle voldiku läbi lugema.

Üks ühekordselt kasutatav kotike sisaldab 300 mg posakonasooli, mis suspendeeritakse 9 ml lahustis, et saada kokku 10 ml suspensiooni lõpliku kontsentratsiooniga ligikaudu 30 mg/ml.

Märkus. Noxafilite ettevalmistamiseks tohib kasutada AINULT komplektis olevat lahustit.

Märkus. Et tagada õige annuse manustamine, tuleb ravimi ettevalmistamisel ja manustamisel kasutada AINULT kaasasolevaid sälkotsaga süstlaid. Sälkotsaga süstla ehitus ennetab suspensiooni tükkinemist ettevalmistamise ja manustamise ajal.

Noxafilite manustamiseks enteralse toitmissondi kaudu peab kasutama komplektis kaasasolevat sälkotsaga süstalt. Enteralse toitmissondi suurus tuleb valida patsiendi omaduste järgi. Kasutage sobivat enteraalset toitmissondi vastavalt sondi materjalile, nagu näidatud järgnevas tabelis.

Tüüp	Sondi materjal	Sondi suurus
Maosond	Polüuretaan	16 Fr või suurem
	Silikoon	14 Fr või suurem
Nasogastraalsond	PVC*	12 Fr või suurem
	Polüuretaan	12 Fr või suurem

*PVC – polüvinüülkloriid

Sond tuleb uuesti läbi loputada vähemalt 10 ml veega, et tagada kogu Noxafilite manustamine ja puhastada sond.

Pärast vajatava koguse manustamist ei tohi segamistassi jäänud suspensiooni korduvalt kasutada, see tuleb ära visata.

Annus tuleb manustada suukaudselt 30 minuti jooksul pärast segamist.

Kasutamata ravimpreparaat, lahusti või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Noxafil 40 mg/ml suukaudne suspensioon
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab ka vedeldatud glükoosi, naatriumbensoaati (E211), bensüülalkoholi, propüleenglükooli (E1520).

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks 105 ml pudel suukaudset suspensiooni.
Mõõtelusikas

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Noxafil suukaudset suspensiooni ja tablette EI TOHI kasutada vaheldumisi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast pudeli esmast avamist nelja nädala möödudes tuleb kasutamata jäänud ravim hävitada. Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

noxafil suukaudne suspensioon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 40 mg/ml suukaudne suspensioon
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab ka vedeldatud glükoosi, naatriumbensoaati (E211), bensüülalkoholi, propüleenglükooli (E1520).

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

105 ml
Suukaudne suspensioon

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Hävitada 4 nädala pärast. Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

24 gastroresistentset tabletti
96 gastroresistentset tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Noxafil suukaudset suspensiooni ja tablette EI TOHI kasutada vaheldumisi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

noxafil tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid
posakonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 300 mg posakonasooli.
Iga ml sisaldab 18 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

Abiained: sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium, dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks), süstevesi.
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Viaal ühekordseks kasutuseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/004 1 vial

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Noxafil 300 mg steriilne kontsentraat
posakonasool
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Vt pakendi infoleht.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 300 mg posakonasooli. Manustamiskõlblikuks muudetud gastroresistentse suukaudse suspensiooni kontsentratsioon on ligikaudu 30 mg/ml.

3. ABIAINED

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), propüülparahüdroksübensoaati, propüleenglükooli (E1520) ja sorbitooli lahust (E420). Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti

See karp sisaldab pakendit (1. pakend), milles on: 8 kotikest, kaks 3 ml ja kaks 10 ml sälkotsaga süstalt, kaks segamistassi, üks lahusti pudel ja üks pudeliadapter; ning pakendit (2. pakend), milles on: veel kuus 3 ml ja kuus 10 ml sälkotsaga süstalt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Noxafil gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit ning Noxafil suukaudset suspensiooni EI TOHI kasutada vaheldumisi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: gastroresistentne suukaudne suspensioon tuleb ära kasutada 30 minuti jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

noxafil 300 mg suukaudse suspensiooni pulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**SISEMINE PAPPKARP – pakend 1/2 (ILMA SINISE RAAMITA)
NOXAFIL 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti
posakonasool

Pakend 1/2

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 300 mg posakonasooli. Manustamiskõlblikuks muudetud gastroresistentse suukaudse suspensiooni kontsentratsioon on ligikaudu 30 mg/ml.

3. ABIAINED

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), propüülparahüdroksübensoaati, propüleenglükooli (E1520) ja sorbitooli lahust (E420). Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti

Pakend sisaldab: 8 kotikest, kaks 3 ml ja kaks 10 ml sälkotsaga süstalt, kaks segamistassi, üks lahusti pudel ja üks pudeliadapter.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Noxafil gastroresistentset suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit ning Noxafil suukaudset suspensiooni EI TOHI kasutada vaheldumisi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: gastroresistentne suukaudne suspensioon tuleb ära kasutada 30 minuti jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

noxafil 300 mg suukaudse suspensiooni pulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NOXAFIL 300 mg gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri KOTIKESE ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber
posakonasool

suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MSD

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

**Noxafil 300 mg gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbriga kasutatava LAHUSTI pudeli
ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Noxafili lahusti

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdrosübensoati (E218), propüülparahüdrosübensoati, propüleenglükooli (E1520) ja sorbitooli lahust (E420). Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

473 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist tugevalt loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.

Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE PAPPKARP (ILMA SINISE RAAMITA) – pakend 2/2 – LISASÜSTLAD**
kasutamiseks Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahustiga**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kasutamiseks ainult **Noxafil 300 mg** gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti komplektiga

Pakend 2/2**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS****3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Karbis on kuus 3 ml ja kuus 10 ml sälkotsaga süstalt suukaudseks annustamiseks (ühekaupa pakituna).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS****7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/320/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Lugege Noxafil 300 mg gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri ja lahusti komplektiga kaasasolevat kasutusjuhendi voldikut.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ei kohaldata

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Noxafil 40 mg/ml suukaudne suspensioon posakonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist
3. Kuidas Noxafili võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Noxafili säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse

Noxafil sisaldab posakonasooli. See kuulub seenevastaste ravimite rühma. Seda kasutatakse paljude erinevate seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks.

See ravim toimib nakkusi põhjustavate teatud tüüpi seente surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Noxafili saab kasutada järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks, kui teised seenevastased ravimid ei ole toiminud või te olete pidanud nende võtmise lõpetama:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium*'i perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel amfoteritsiin B-ga või juhul kui ravi amfoteritsiin B-ga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu „kromoblastomükoos“ ja „mütsetoom“ ning mis ei ole paranenud ravimisel itrakonasooliga, või juhul kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seene poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravimisel ühe või mitme järgmise preparaadiga: amfoteritsiin B, itrakonasool või flukonasool; või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- *Candida* tüüpi seente poolt põhjustatud infektsioonid suu ja kurgu piirkonnas (tuntud kui soor), mida ei ole varem ravitud.

Seda ravimit võib kasutada ka seeninfektsioonide ärahoidmiseks täiskasvanutel, kellel on suur risk seennakkuse tekkeks, näiteks:

- patsientidel, kellel on nõrk immuunsüsteem ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastiliste sündroomide raviks saadud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist

Noxafili ei tohi võtta

- kui olete posakonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini, kinidiini, mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini) või statiini (näiteks simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini);
- kui te olete just alustanud venetoklaksi võtmist või teie venetoklaksi annust suurendatakse aeglaselt kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks.

Ärge võtke Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lisateavet, ka teiste ravimite kohta, mis samuti võivad Noxafiliga koostoimeid omada, vt allpool lõigust „Muud ravimid ja Noxafil”.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Noxafili võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil:

- on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne teise seenevastase ravimi, näiteks ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli suhtes;
- on või on kunagi olnud probleeme maksaga. Teile võib olla vaja teha vereanalüüse selle ravimi võtmise ajal;
- tekib tugev kõhulahtisus või oksendamine, kuna need seisundid võivad selle ravimi toimet vähendada;
- esinevad kõrvalekalded südame rütmis (EKG-s), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele;
- esineb südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus;
- on väga aeglane südamerütm;
- on südamerütmi häire;
- esinevad mis tahes häired vere kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- kui te võtate vinkristiini, vinblastiini või teisi igihalja (*Vinca*) alkaloide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage otsekohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil tekib Noxafili võtmise ajal tugev kõhulahtisus või oksendamine, sest see võib takistada ravimi õiget toimimist. Lisateavet vt lõigust 4.

Lapsed

Noxafil suukaudset suspensiooni ei tohi kasutada (17-aastastel ja noorematel) lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Noxafil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Noxafili, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks),
- astemisool (kasutatakse allergiate raviks),
- tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks),
- pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi ja psüühikahäire sümptomite raviks),
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks),
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).

Noxafili toimel võib suurened järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni.

- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Noxafili toimel võib suurened nende

ravimite sisaldus veres, mis võib viia sõrmede või varvaste verevarustuse tõsise vähenemiseni ning põhjustada nende kahjustust;

- statiin, näiteks simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- venetoklaks, kui seda kasutatakse teatud tüüpi vähi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL), ravi alustamisel.

Ärge võtke Noxafil, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid

Vaadake ülalpool toodud loetelu ravimitest, mida ei tohi kasutada, kui te võtate Noxafil. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis Noxafiliga kooskasutamisel võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimitest (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitest), mida te kasutate.

Suurendades Noxafil sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Noxafil kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Noxafil efektiivsust vähendada, kuna vähendavad ravimi sisaldust veres:

- rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba võtate rifabutiini, tuleb teile teha vereanalüüs ning te peate tähelepanu pöörama mõningatele rifabutiini poolt põhjustatud võimalikele kõrvaltoimetele;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon (kasutatakse krampihoogude raviks või ärahoidmiseks);
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks;
- ravimid, mida kasutatakse mao happesuse vähendamiseks, nagu tsimetidiin ja ranitidiin või omeprasool ning sellega sarnased ravimid, mida nimetatakse prootonpumba inhibiitoriteks.

Noxafil võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski suurendades nende sisaldust veres. Need ravimid on järgmised:

- vinkristiin, vinblastiin ja teised igihalja (*Vinca*) alkaloidid (kasutatakse vähi raviks);
- venetoklaks (kasutatakse vähi raviks);
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- takroliimus ja siroliimus (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks);
- ravimid, mida kasutatakse HIV-i raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atasanaviir, mis antakse koos ritonaviiriga);
- midasolaam, triasolaam, alprasolaam või teised bensodiasepiinid (kasutatakse rahusti või lihaste lõõgastajana);
- diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin või teised kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- glipisiid või teised sulfonüüluuread (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks);
- all-*trans*-retiinhape (ATRA), teise nimega tretinoiin (kasutatakse teatud verevähkide raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafil võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Noxafil koos toidu ja joogiga

Kui vähegi võimalik, tuleb posakonasooli võtta koos toidu või toiteseguga või otsekohe pärast seda, et parandada posakonasooli imendumist (vt lõik 3 “Kuidas Noxafil võtta”). Andmed alkoholi mõju kohta posakonasoolile puuduvad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Noxafil võtma.

Kui te olete rase, siis ärge Noxafil võtke, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha.

Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Noxafil võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Noxafil võtmise ajal last rinnaga, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Noxafil võtmise ajal võib tekkida pearinglus, unisus või hägune nägemine, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate või tööriistadega töötamise võimet. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat ning võtke ühendust oma arstiga.

Noxafil sisaldab glükoosi

Noxafil sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensioonis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Noxafil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Noxafil sisaldab naatriumbensoaati

Ravim sisaldab 10 mg naatriumbensoaati (E211) 5 ml suspensioonis.

Noxafil sisaldab bensüülalkoholi

Ravim sisaldab kuni 1,25 mg bensüülalkoholi 5 ml suspensiooni kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Noxafil sisaldab propüleenglükooli

Ravim sisaldab kuni 24,75 mg propüleenglükooli (E1520) 5 ml suspensioonis.

3. Kuidas Noxafil võtta

Ärge kasutage vaheldumisi Noxafil suukaudset suspensiooni ja Noxafil tablette või Noxafil gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbrit ja lahustit ilma eelnevalt oma arsti või apteekriga rääkimata, sest see võib põhjustada toime puudumist või kõrvaltoimete riski suurenemist.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst jälgib teie reageerimist ravile ning teie seisundit, et määrata, kui pikalt tuleb teile Noxafil manustada ning kas on vaja teha muudatusi teie igapäevases Noxafil annuses.

Allolevas tabelis on toodud soovitatav annus ja ravi kestus, mis sõltuvad teil esineva infektsiooni tüübist ja mida arst võib teile individuaalselt kohandada. Ärge muutke ise oma annust ega raviskeemi enne arstiga nõu pidamata.

Kui vähegi võimalik, peate te posakonasooli võtma söömise või toitesegu võtmise ajal või kohe pärast seda.

Näidustus	Soovitav annus ja ravi kestus
Ravile allumatute seeninfektsioonide ravi (<i>invasiivne aspergilloos, fusarioos, kromoblastomükoos/mütsetoom, koktsidioidmükoos</i>)	Soovitav annus on 200 mg (üks 5 ml lusikatäis), mis võetakse sisse neli korda ööpäevas. Kui teie arst on nii soovitanud, võite alternatiivina võtta ka 400 mg (kaks 5 ml lusikatäit) kaks korda ööpäevas, eeldusel, et te olete võimeline võtma mõlemad annused toidukorra või toitesegu võtmise ajal või pärast seda.
Soori esmane ravi	Esimesel ravipäeval võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) üks kord ööpäevas. Pärast esimest päeva võtke 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas.
Raskete seeninfektsioonide ärahoidmine	Võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) kolm korda ööpäevas.

Kui te kasutate Noxafili rohkem kui ette nähtud

Kui olete mures, et võite olla võtnud ravimit liiga palju, võtke kohe ühendust arsti või tervishoiutöötajaga.

Kui te unustate Noxafili kasutada

Kui te olete annuse vahele jätnud, võtke see niipea, kui teile meenub ning seejärel jätkake tavapäraselt ravimi kasutamist. Siiski, kui on juba saanud järgmise annuse võtmise aeg, manustage oma annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus;
- maksaprobleemide nähud – nende hulka kuuluvad naha või silmavalgete kollasus, ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide, ilma põhjuseta tekkiv iiveldus, maoprobleemid, söögiisu kaotus või ebatavaline väsimus või nõrkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- allergiline reaktsioon.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

Sage: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- vere soolasisalduse muutus, mida näitavad vereanalüüsid – nähtudeks on segasus- või nõrkustunne;
- nahatundlikkuse häired, näiteks tuimus, sügelus, surisemis-, kipitus-, põletus- või ihukarvu tõstev tunne;
- peavalu;
- madal kaaliumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- kõrge vererõhk;
- isutus, kõhuvalu või maoärritus, kõhugaasid, suukuivus, maitsetundlikkuse muutused;
- kõrvetised (põletav tunne rindkeres, mis tõuseb kurku);

- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk neutrofiilide madal arv (neutropeenia) – selle tagajärjel võib suureneda oht nakkuste tekkeks ja seda näitavad vereanalüüsid;
- palavik;
- nõrkus, pearinglus, väsimus või unisus;
- lööve;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne päarakupiirkonnas.

Aeg-ajalt: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- aneemia – nähtudeks on peavalud, väsimus või pearinglus, hingeldus või kahvatus ning madal hemoglobiinisisaldus, mida näitavad vereanalüüsid;
- vereliistakute madal arv (trombotsütopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – see võib tekitada veritsust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk leukotsüütide madal arv (leukopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – selle tagajärjel võib suureneda tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu tõus (eosinofiilia) – see võib kaasnedas põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- krampid;
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südametegevus, madal või kõrge vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- põrna hapnikuga varustamise häire (põrnainfarkt) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- tõsised probleemid neerudega – nähtudeks on suurenenud või vähenenud tavalisest erineva värvusega uriini eritus;
- kõrge vere kreatiniinisaldus – ilmneb vereanalüüsidest;
- kõha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rinnus (pleuriitiline valu);
- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- tundlikkuse (eriti nahatundlikkuse) vähenemine;
- värisemine;
- kõrge või madal veresuhkru tase;
- ähmane nägemine, valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (alopecia);
- suuhaavandid;
- külmavärinad, üldine halb enesetunne;
- valu, selja- või kaelavalu, valu kätes või jalgades;
- vedelikupeetus (tursed);
- menstruaaltsükli häired (tsükliväline verejooks tupest);
- unetus (insomnia);
- kõnevõime täielik või osaline kaotus;
- suu turse;
- ebatavalised unenäod või unehäired;
- koordinatsiooni- või tasakaaluhäired;
- limaskestapõletik;
- ninakinnisus;
- hingamisraskus;
- ebamugavustunne rinnus;
- puhitustunne;

- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krambid ja kõhulahtisus, mida tavaliselt põhjustab viirus; kõhuvalu;
- rõhatamine;
- närvilisus.

Harv: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- kopsupõletik – nähtudeks on hingeldus ja muutunud värvusega lima eritumine;
- kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalhüpertensioon), mis võib kopsu ja südant tõsiselt kahjustada;
- vere häired, näiteks ebataoline vere hüübimine või pikenenud verejooksud;
- rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas laialdane villiline lööve ja naha irdumine;
- psüühikahäired, nagu hääle kuulmine või olematute asjade nägemine;
- minestamine;
- probleemid mõtlemisel või rääkimisel, tõmblevad liigutused, eelkõige kätes, mida te ei suuda kontrollida;
- ajurabandus – nähtudeks on jäseme valu, nõrkus, tuimus või surin;
- pime või tume laik teie nägemisväljas;
- südamepuudulikkus või südameinfarkt, mis võib lõppeda südameseiskuse ja surmaga, südame rütmihäired koos äkksurmaga;
- verehüübed jalgades (süvaveenide tromboos) – nähtudeks on tugev valu või turse jalgades;
- verehüübed kopsudes (kopsuemboolia) – nähtudeks on hingeldus või valu hingamisel;
- verejooks makku või soolestikku – nähtudeks on vere oksendamine või vere esinemine väljaheites;
- soolesulgus (sooleobstruktsioon), eelkõige niudesooles. Sulgus takistab teie soolesisu edasiliikumist ja selle nähtudeks on kõhupuhitus, oksendamine, raske kõhukinnisus, isutus ja krambid;
- hemolüütilis-ureemiline sündroomi korral tekib punaste vereliblede lagunemine (hemolüüs), mis võib esineda koos neerupuudulikkusega või ilma;
- pantsütopeenia – kõigi vereliblede (punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute) madal arv, mida näitavad vereanalüüsid;
- suured lillakat värvi laigud nahal (trombootiline trombotsütopeeniline purpur);
- näo või keele turse;
- depressioon;
- kahelinägemine;
- valu rinnas;
- neerupealiste talitluse häire – see võib põhjustada nõrkust, väsimust, söögiisu kaotust, naha värvuse muutust;
- ajuripatsi talitluse häire – see võib põhjustada mõnede hormoonide sisalduse vähenemist veres, mis mõjutavad meeste või naiste suguelundite talitlust;
- kuulmisprobleemid;
- pseudoaldosteronism, mis põhjustab kõrget vererõhku koos vähenenud kaaliumisisaldusega (nähtav vereanalüüsis).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- mõned patsiendid on pärast Noxafili võtmist teatanud segasuse tundest.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Noxafil säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

Ärge kasutage ravimit, mis teil on pudelisse alles jäänud pärast nelja nädala möödumist selle esmasest avamisest. Palun tagastage pudel koos allesjäänud suspensiooniga oma apteekrile.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Noxafil sisaldab

- Toimeaine Noxafilis on posakonasool. Üks milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.
- Teised koostisosad on polüsorbaat 80, simetikoon, naatriumbensoaat (E211), naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, glütserool, ksantaankummi, vedeldatud glükoos, titaandioksiid (E171), tehiskirsimaitseaine, mis sisaldab bensüülalkoholi ja propüleenglükooli (E1520) ning puhastatud vesi.

Kuidas Noxafil välja näeb ja pakendi sisu

Noxafil on valge kirsimaitseline suukaudne suspensioon (105 ml), pakendatud merevaigukollastesse klaaspudelitesse. Iga pudeliga on kaasas mõõtelusikas 2,5 ml ja 5 ml suukaudse suspensiooni annuse mõõtmiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpc_belux@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Noxafil 100 mg gastroresistentsed tabletid posakonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist
3. Kuidas Noxafili võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Noxafili säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse

Noxafil sisaldab posakonasooli. See kuulub seenevastaste ravimite rühma. Seda kasutatakse paljude erinevate seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks.

See ravim toimib nakkusi põhjustavate teatud tüüpi seente surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Noxafili saab kasutada täiskasvanutel *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt põhjustatud nakkuste raviks.

Noxafili saab kasutada täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga üle 40 kg järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium*'i perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel amfoteritsiin B-ga või juhul kui ravi amfoteritsiin B-ga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu „kromoblastomükoos“ ja „mütsetoom“ ning mis ei ole paranenud ravimisel itrakonasooliga, või juhul kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seene poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravimisel ühe või mitme järgmise preparaadiga: amfoteritsiin B, itrakonasool või flukonasool; või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada.

Seda ravimit võib kasutada ka seeninfektsioonide ärahoidmiseks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga üle 40 kg, kellel on suur risk seennakkuse tekkeks, näiteks:

- patsientidel, kellel on nõrk immuunsüsteem ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastiliste sündroomide raviks saadud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist

Noxafili ei tohi võtta

- kui olete posakonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini, kinidiini, mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloidide (näiteks ergotamiini või dihüdroergotamiini) või statiini (näiteks simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini);
- kui te olete just alustanud venetoklaksi võtmist või teie venetoklaksi annust suurendatakse aeglaselt kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks.

Ärge võtke Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lisateavet, ka teiste ravimite kohta, mis samuti võivad Noxafiliga koostoimeid omada, vt allpool lõigust „Muud ravimid ja Noxafil”.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Noxafili võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil:

- on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne teise seenevastase ravimi, näiteks ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli suhtes;
- on või on kunagi olnud probleeme maksaga. Teile võib olla vaja teha vereanalüüse selle ravimi võtmise ajal;
- tekib tugev kõhulahtisus või oksendamine, kuna need seisundid võivad selle ravimi toimet vähendada;
- esinevad kõrvalekalded südame rütmis (EKG-s), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele;
- esineb südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus;
- on väga aeglane südamerütm;
- on südamerütmi häire;
- esinevad mis tahes häired vere kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- kui te võtate vinkristiini, vinblastiini või teisi igihalja (*Vinca*) alkaloidide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage otsekohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil tekib Noxafili võtmise ajal tugev kõhulahtisus või oksendamine, sest see võib takistada ravimi õiget toimimist. Lisateavet vt lõigust 4.

Lapsed

Noxafili ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Noxafil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Noxafili, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks),
- astemisool (kasutatakse allergiate raviks),
- tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks),
- pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi ja psüühikahäire sümptomite raviks),
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks),
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).

Noxafili toimel võib suurenda järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni.

- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Noxafili toimel võib suurenda nende ravimite sisaldus veres, mis võib viia sõrmede või varvaste verevarustuse tõsise vähenemiseni ning põhjustada nende kahjustust;
- statiin, näiteks simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- venetoklaks, kui seda kasutatakse teatud tüüpi vähi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL), ravi alustamisel.

Ärge võtke Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid

Vaadake ülalpool toodud loetelu ravimitest, mida ei tohi kasutada, kui te võtate Noxafili. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis Noxafiliga kooskasutamisel võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimitest (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitest), mida te kasutate.

Suurendades Noxafili sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Noxafili kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Noxafili efektiivsust vähendada, kuna vähendavad ravimi sisaldust veres:

- rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba võtate rifabutiini, tuleb teile teha vereanalüüs ning te peate tähelepanu pöörama mõningatele rifabutiini poolt põhjustatud võimalikele kõrvaltoimetele;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon (kasutatakse krampihoogude raviks või ärahoidmiseks);
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks.

Noxafil võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski suurendades nende sisaldust veres. Need ravimid on järgmised:

- vinkristiin, vinblastiin ja teised igihalja (*Vinca*) alkaloidid (kasutatakse vähi raviks);
- venetoklaks (kasutatakse vähi raviks);
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- takroliimus ja siroliimus (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks);
- ravimid, mida kasutatakse HIV-i raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atasanaviir, mis antakse koos ritonaviiriga);
- midasolaam, triasolaam, alprasolaam või teised bensodiasepiinid (kasutatakse rahusti või lihaste lõõgastajana);
- diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin või teised kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- glipisiid või teised sulfonüüluuread (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks);
- all-*trans*-retiinhape (ATRA), teise nimega tretinoiin (kasutatakse teatud verevähkide raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Noxafili võtma.

Kui te olete rase, siis ärge Noxafili võtke, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha.

Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Noxafili võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Noxafili võtmise ajal last rinnaga, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Noxafili võtmise ajal võib tekkida pearinglus, unisus või hägune nägemine, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate või tööriistadega töötamise võimet. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat ning võtke ühendust oma arstiga.

Noxafil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Noxafili võtta

Ärge kasutage vaheldumisi Noxafil tablette ja Noxafil suukaudset suspensiooni ilma eelnevalt oma arsti või apteekriga rääkimata, sest see võib põhjustada toime puudumist või kõrvaltoimete riski suurenemist.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Tavaline annus on 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Ravi kestus võib sõltuda teil esineva infektsiooni tüübist ja arst võib seda teile individuaalselt kohandada. Ärge muutke ise oma annust ega raviskeemi enne arstiga nõu pidamata.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt koos veega.
- Tabletti ei tohi purustada, närida, poolitada ega lahustada.
- Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Noxafili rohkem kui ette nähtud

Kui te arvate, et võite olla võtnud liiga palju Noxafili, pidage otsekohe nõu oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Kui te unustate Noxafili võtta

- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui teile see meenub.
- Ent kui on juba peaaegu kätte jõudnud järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravimi võtmist tavalise skeemi järgi.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus;
- maksaprobleemide nähud – nende hulka kuuluvad naha või silmavalgete kollasus, ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide, ilma põhjuseta tekkiv iiveldus, maoprobleemid, söögiisu kaotus või ebatavaline väsimus või nõrkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- allergiline reaktsioon.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

Sage: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- vere soolasisalduse muutus, mida näitavad vereanalüüsid – nähtudeks on segasus- või nõrkustunne;
- nahatundlikkuse häired, näiteks tuimus, sügelus, surisemis-, kipitus-, põletus- või ihukarvu tõstev tunne;
- peavalu;
- madal kaaliumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- kõrge vererõhk;
- isutus, kõhuvalu või maoärritus, kõhugaasid, suukuivus, maitsetundlikkuse muutused;
- kõrvetised (põletav tunne rindkeres, mis tõuseb kurku);
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk neutrofiilide madal arv (neutropeenia) – selle tagajärjel võib suureneeda oht nakkuste tekkeks ja seda näitavad vereanalüüsid;
- palavik;
- nõrkus, pearinglus, väsimus või unisus;
- lööve;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne päarakupiirkonnas.

Aeg-ajalt: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- aneemia – nähtudeks on peavalud, väsimus või pearinglus, hingeldus või kahvatus ning madal hemoglobiinisisaldus, mida näitavad vereanalüüsid;
- vereliistakute madal arv (trombotsütopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – see võib tekitada veritsust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk leukotsüütide madal arv (leukopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – selle tagajärjel võib suureneeda tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu tõus (eosinofiilia) – see võib kaasneeda põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- krambid;
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südametegevus, madal või kõrge vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- põrna hapnikuga varustamise häire (põrnainfarkt) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- tõsised probleemid neerudega – nähtudeks on suurenenud või vähenenud tavalisest erineva värvusega uriini eritus;
- kõrge vere kreatiniinisaldus – ilmneb vereanalüüsides;

- kõha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rindkeres (pleuriitiline valu);
- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- tundlikkuse (eriti nahatundlikkuse) vähenemine;
- värisemine;
- kõrge või madal veresuhkru tase;
- ähmane nägemine, valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- suuhaavandid;
- külmavärinad, üldine halb enesetunne;
- valu, selja- või kaelavalu, valu kätes või jalgades;
- vedelikupeetus (tursed);
- menstruaaltsükli häired (tsükliväline verejooks tupest);
- unetus (insomnia);
- kõnevõime täielik või osaline kaotus;
- suu turse;
- ebataavalised unenäod või unehäired;
- koordineerimise- või tasakaaluhäired;
- limaskestapõletik;
- ninakinnisus;
- hingamisraskus;
- ebamugavustunne rindkeres;
- puhitustunne;
- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krampid ja kõhulahtisus, mida tavaliselt põhjustab viirus; kõhuvalu;
- röhatamine;
- närvilisus.

Harv: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- kopsupõletik – nähtudeks on hingeldus ja muutunud värvusega lima eritumine;
- kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalhüpertensioon), mis võib kopse ja südant tõsiselt kahjustada;
- vere häired, näiteks ebataaviline vere hüübimine või pikenenud verejooksud;
- rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas laialdane villiline lööve ja naha irdumine;
- psüühikahäired, nagu häälte kuulmine või olematute asjade nägemine;
- minestamine;
- probleemid mõtlemisel või rääkimisel, tõmblevad liigutused, eelkõige kätes, mida te ei suuda kontrollida;
- ajurabandus – nähtudeks on jäseme valu, nõrkus, tuimus või surin;
- pime või tume laik teie nägemisväljas;
- südamepuudulikkus või südameinfarkt, mis võib lõppeda südameseiskuse ja surmaga, südame rütmihäired koos äkksurmaga;
- verehüübed jalgades (süvaveenide tromboos) – nähtudeks on tugev valu või turse jalgades;
- verehüübed kopsudes (kopsuemboolia) – nähtudeks on hingeldus või valu hingamisel;
- verejooks makku või soolestikku – nähtudeks on vere oksendamine või vere esinemine väljaheites;
- soolesulgus (sooleobstruktsioon), eelkõige niudesooles. Sulgus takistab teie soolesisu edasilikumist ja selle nähtudeks on kõhupuhitus, oksendamine, raske kõhukinnisus, isutus ja krampid;
- hemolüütilis-ureemiline sündroomi korral tekib punaste vereliblede lagunemine (hemolüüs), mis võib esineda koos neerupuudulikkusega või ilma;
- pantsütopeenia – kõigi vereliblede (punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute) madal arv, mida näitavad vereanalüüsid;

- suured lillakat värvi laigud nahal (trombootiline trombotsütopeeniline purpur);
- näo või keele turse;
- depressioon;
- kahelinägemine;
- valu rinnas;
- neerupealiste talitluse häire – see võib põhjustada nõrkust, väsimust, söögiisu kaotust, naha värvuse muutust;
- ajuripatsi talitluse häire – see võib põhjustada mõnede hormoonide sisalduse vähenemist veres, mis mõjutavad meeste või naiste suguelundite talitlust;
- kuulmisprobleemid;
- pseudoaldosteronism, mis põhjustab kõrget vererõhku koos vähenenud kaaliumisisaldusega (nähtav vereanalüüsis).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- mõned patsiendid on pärast Noxafil'i võtmist teatanud segasuse tundest.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Noxafil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Noxafil sisaldab

- Toimeaine Noxafilis on posakonasool. Üks tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.
- Teised koostisosad on: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos (E463), dentaalne ränidioksiid, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, polüvinüülalkohol, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Noxafil välja näeb ja pakendi sisu

Noxafil gastroresistentsed tabletid on kollase kattega ja kapslikujulised ning nende ühel küljel on pimetrükk „100“. Tabletid on pakendatud blistritesse ning 24 (2 x 12) või 96 (8 x 12) tableti kaupa pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Noxafil 300 mg infusioonilahuse kontsentraat posakonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Noxafil kasutamist
3. Kuidas Noxafil kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Noxafil säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse

Noxafil sisaldab posakonasooli. See kuulub seenevastaste ravimite rühma. Noxafil kasutatakse paljude erinevate seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks.

Noxafil toimib nakkusi põhjustavate teatud tüüpi seente surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Noxafil saab kasutada täiskasvanutel *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt põhjustatud nakkuste raviks.

Noxafil saab kasutada täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium*'i perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel amfoteritsiin B-ga või juhul kui ravi amfoteritsiin B-ga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu „kromblastomükoos“ ja „mütsetoom“ ning mis ei ole paranenud ravimisel itrakonasooliga, või juhul kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seene poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravimisel ühe või mitme järgmise preparaadiga: amfoteritsiin B, itrakonasool või flukonasool; või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada.

Noxafil võib kasutada ka seeninfektsioonide ärahoidmiseks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel on suur risk seennakkuse tekkeks, näiteks:

- patsientidel, kellel on nõrk immuunsüsteem ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastiliste sündroomide raviks saadud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Noxafili kasutamist

Noxafili ei tohi kasutada

- kui olete posakonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini, kinidiini, mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihüdroergotamiini) või statiini (näiteks simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini);
- kui te olete just alustanud venetoklaksi võtmist või teie venetoklaksi annust suurendatakse aeglaselt kroonilise lümfotsütleukeemia (KLL) raviks.

Ärge kasutage Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Teavet ravimite kohta, mis võivad Noxafiliga koostoimeid omada, vt allpool lõigust „Muud ravimid ja Noxafil”.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Noxafili võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil:

- on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne teise seenevastase ravimi, näiteks ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli suhtes;
- on või on kunagi olnud probleeme maksaga. Teile võib olla vaja teha vereanalüüse Noxafili võtmise ajal;
- esinevad kõrvalekalded südame rütmis (EKG-s), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele;
- esineb südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus;
- on väga aeglane südamerütm;
- on südamerütmi häire;
- esinevad mis tahes häired vere kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- kui te võtate vinkristiini, vinblastiini või teisi igihalja (*Vinca*) alkaloide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed

Noxafili ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Noxafil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Noxafili, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks),
- astemisool (kasutatakse allergiate raviks),
- tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks),
- pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi ja psüühikahäire sümptomite raviks),
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks),
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).

Noxafili toimel võib suurened järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni.

- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihüdroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Noxafili toimel võib suurened nende ravimite sisaldus veres, mis võib viia sõrmede või varvaste verevarustuse tõsise vähenemiseni ning põhjustada nende kahjustust;
- statiin, näiteks simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks;

- venetoklaks, kui seda kasutatakse teatud tüüpi vähi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) ravi alustamisel.

Ärge võtke Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid

Vaadake ülalpool toodud loetelu ravimitest, mida ei tohi kasutada, kui te võtate Noxafili. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis posakonasooliga kooskasutamisel võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimitest (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitest), mida te kasutate.

Suurendades Noxafili sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Noxafili kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Noxafili efektiivsust vähendada, kuna vähendavad ravimi sisaldust veres:

- rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba võtate rifabutiini, tuleb teile teha vereanalüüs ning te peate tähelepanu pöörama mõningatele rifabutiini poolt põhjustatud võimalikele kõrvaltoimetele;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon (kasutatakse krampihoogude raviks või ärahoidmiseks);
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks.

Noxafil võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski suurendades nende sisaldust veres. Need ravimid on järgmised:

- vinkristiin, vinblastiin ja teised igihalja (*Vinca*) alkaloidid (kasutatakse vähi raviks);
- venetoklaks (kasutatakse vähi raviks);
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- takroliimus ja siroliimus (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks);
- ravimid, mida kasutatakse HIV-i raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atasanaviir, mis antakse koos ritonaviiriga);
- midasolaam, triasolaam, alprasolaam või teised bensodiasepiinid (kasutatakse rahusti või lihaste lõõgastajana);
- diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin või teised kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- glipisiid või teised sulfonüüluuread (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks);
- all-*trans*-retiinhape (ATRA), teise nimega tretinoiin (kasutatakse teatud verevähkide raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Noxafili võtma.

Kui te olete rase, siis ärge Noxafili kasutage, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha. Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate Noxafili kasutamise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Noxafili kasutamise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Noxafili kasutamise ajal last rinnaga, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Noxafil'i võtmise ajal võib tekkida pearinglus, unisus või hägune nägemine, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate või tööriistadega töötamise võimet. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat ning võtke ühendust oma arstiga.

Noxafil sisaldab naatriumi

Ravimi maksimaalne soovitatav ööpäevane annus sisaldab 924 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 46%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui vajate 300 mg või rohkem Noxafil'i infusioonilahuse kontsentraati ööpäevas pikema aja vältel, eriti kui teile on soovitatud madala soola- (naatriumi-) sisaldusega dieeti.

Noxafil sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 6680 mg tsüklodekstriini ühes viaalis.

3. Kuidas Noxafil'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanutel on soovitatav annus 300 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning seejärel 300 mg üks kord ööpäevas.

2 kuni < 18-aastastel lastel on soovitatav annus 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning seejärel 6 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) üks kord ööpäevas.

Teie apteeker või meditsiiniõde lahjendab Noxafil infusioonilahuse kontsentraadi õige kontsentratsioonini.

Noxafil infusioonilahuse kontsentraadi valmistab ette ja manustab teile alati meditsiinitöötaja.

Noxafil'i manustatakse teile:

- veeni paigutatud plastmassist toru kaudu (veenisisene infusioon)
- tavaliselt 90 minuti jooksul.

Ravi kestus võib sõltuda teie esineva infektsiooni tüübist või ajavahemiku pikkusest, mil teie immuunsüsteem ei tööta korralikult ja arst võib seda teile individuaalselt kohandada. Ärge muutke ise oma annust ega raviskeemi enne arstiga nõu pidamata.

Kui Noxafil'i annus ununeb manustamata

Kuna teile manustatakse seda ravimit hoolika meditsiinilise järelevalve all, siis on ebatõenäoline, et annus jääks vahele. Sellegipoolest teavitage oma arsti või apteekrit, kui te arvate, et annus on ununenud.

Kui arst lõpetab teie ravi, siis ei tohiks teil tekkida mingisuguseid toimeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus;
- maksaprobleemide nähud – nende hulka kuuluvad naha või silmavalgete kollasus, ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide, ilma põhjuseta tekkiv iiveldus, maoprobleemid, söögiisu kaotus või ebatavaline väsimus või nõrkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- allergiline reaktsioon.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

Sage: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- vere soolasisalduse muutus, mida näitavad vereanalüüsid – nähtudeks on segasus- või nõrkustunne;
- nahatundlikkuse häired, näiteks tuimus, sügelus, surisemis-, kipitus-, põletus- või ihukarvu tõstev tunne;
- turse, punetus ja hellus piki veeni, millesse Noxafili manustati;
- peavalu;
- madal kaaliumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- kõrge vererõhk;
- isutus, kõhuvalu või maoärritus, kõhugaasid, suukuivus, maitsetundlikkuse muutused;
- kõrvetised (põletav tunne rindkeres, mis tõuseb kurku);
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk neutrofiilide madal arv (neutropeenia) – selle tagajärjel võib suurenedä oht nakkuste tekkeks ja seda näitavad vereanalüüsid;
- palavik;
- nõrkus, pearinglus, väsimus või unisus;
- lööve;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne päarakupiirkonnas.

Aeg-ajalt: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- aneemia – nähtudeks on peavalud, väsimus või pearinglus, hingeldus või kahvatus ning madal hemoglobiinisisaldus, mida näitavad vereanalüüsid;
- vereliistakute madal arv (trombotsütopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – see võib tekitada veritsust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk leukotsüütide madal arv (leukopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – selle tagajärjel võib suurenedä tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu tõus (eosinofiilia) – see võib kaasnedä põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- krambid;
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südame tegevus, madal või kõrge vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- põrna hapnikuga varustamise häire (põrnainfarkt) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- tõsised probleemid neerudega – nähtudeks on suurenenud või vähenenud tavalisest erineva värvusega uriini eritus;

- kõrge vere kreatiniinisaldus – ilmneb vereanalüüsidest;
- köha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rindkeres (pleuriitiline valu);
- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- tundlikkuse (eriti nahatundlikkuse) vähenemine;
- värisemine;
- kõrge või madal veresuhkru tase;
- ähmane nägemine, valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- suuhaavandid;
- külmavärinad, üldine halb enesetunne;
- valu, selja- või kaelavalu, valu kätes või jalgades;
- vedelikupeetus (tursed);
- menstruaaltsükli häired (tsükliväline verejooks tupest);
- unetus (insomnia);
- kõnevõime täielik või osaline kaotus;
- suu turse;
- ebataavalised unenäod või unehäired;
- koordinatsiooni- või tasakaaluhäired;
- limaskestapõletik;
- ninakinnisus;
- hingamisraskus;
- ebamugavustunne rindkeres;
- puhitustunne;
- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krampid ja kõhulahtisus, mida tavaliselt põhjustab viirus; kõhuvalu;
- rõhatamine;
- närvilisus;
- süstekoha valu või põletik.

Harv: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- kopsupõletik – nähtudeks on hingeldus ja muutunud värvusega lima eritumine;
- kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalhüpertensioon), mis võib kopsu ja südant tõsiselt kahjustada;
- vere häired, näiteks ebataaviline vere hüübimine või pikenenud verejooksud;
- rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas laialdane villiline lööve ja naha irdumine;
- psüühikahäired, nagu hääle kuulmine või olematute asjade nägemine;
- minestamine;
- probleemid mõtlemisel või rääkimisel, tõmblevad liigutused, eelkõige kätes, mida te ei suuda kontrollida;
- ajurabandus – nähtudeks on jäsme valu, nõrkus, tuimus või surin;
- pime või tume laik teie nägemisväljas;
- südamepuudulikkus või südameinfarkt, mis võib lõppeda südameseiskuse ja surmaga, südame rütmihäired koos äkksurmaga;
- verehüübed jalgades (süvaveenide tromboos) – nähtudeks on tugev valu või turse jalgades;
- verehüübed kopsudes (kopsuemboolia) – nähtudeks on hingeldus või valu hingamisel;
- verejooks makku või soolestikku – nähtudeks on vere oksendamine või vere esinemine väljaheites;
- soolesulgus (sooleobstruktsioon), eelkõige niudesooles. Sulgus takistab teie soolesisu edasiliikumist ja selle nähtudeks on kõhupuhitus, oksendamine, raske kõhukinnisus, isutus ja krampid;
- hemolüütilis-ureemiline sündroomi korral tekib punaste vereliblede lagunemine (hemolüüs), mis võib esineda koos neerupuudulikkusega või ilma;

- pantsütopeenia – kõigi vereliblede (punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute) madal arv, mida näitavad vereanalüüsid;
- suured lillakat värvi laigud nahal (trombootiline trombotsütopeeniline purpur);
- näo või keele turse;
- depressioon;
- kahelinägemine;
- valu rinnas;
- neerupealiste talitluse häire – see võib põhjustada nõrkust, väsimust, söögiisu kaotust, naha värvuse muutust;
- ajuripatsi talitluse häire – see võib põhjustada mõnede hormoonide sisalduse vähenemist veres, mis mõjutavad meeste või naiste suguelundite talitlust;
- kuulmisprobleemid;
- pseudoaldosteronism, mis põhjustab kõrget vererõhku koos vähenenud kaaliumisisaldusega (nähtav vereanalüüsis).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- mõned patsiendid on pärast Noxafil kasutamist teatanud segasuse tundest.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Noxafil säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Valmis segatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Kui lahust otsekohe ei kasutata, võib seda säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C (külmkapis). See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks ja kogu kasutamata lahus tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Noxafil sisaldab

- Toimeaine on posakonasool. Iga vial sisaldab 300 mg posakonasooli.
- Teised koostisosad on: sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium, dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (kontsentraat), naatriumhüdroksiid, süstevesi.

Kuidas Noxafil välja näeb ja pakendi sisu

Noxafil infusioonilahuse kontsentraat on selge värvitu kuni kollane vedelik. Selles vahemikus olevad värvivariatsioonid ei mõjuta toote kvaliteeti.

See ravim on saadaval bromobutüülkummikorgi ja alumiiniumsulguri abil suletud ühekordseks kasutuseks mõeldud klaasist viaalis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Noxafil infusioonilahuse kontsentradi manustamise juhised

- Laske külmkapis hoitud Noxafil vialil soojeneda toatemperatuurini.
- Viige 16,7 ml posakonasooli aseptiliselt intravenoosse lahuse kotti (või pudelisse), mis sisaldab segamiseks sobivat lahjendit (vt lahjendite loetelu all) kasutades koguseid vahemikus 150 ml kuni 283 ml sõltuvalt lõplikust kontsentratsioonist, mida soovitakse saavutada (mitte vähem kui 1 mg/ml ja mitte rohkem kui 2 mg/ml).
- Manustage tsentraalse veenitee kaudu, sealhulgas tsentraalveeni kateetri või PICC-i kaudu aeglase intravenoosse infusioonina ligikaudu 90 minuti jooksul. Noxafil infusioonilahuse kontsentradi ei tohi manustada boolusena.
- Kui tsentraalveeni kateeter puudub, siis võib ühekordse infusiooni manustada perifeerse veenikateetri kaudu kogusega, mille korral saavutatakse lahjendamine ligikaudu 2 mg/ml. Perifeerse veenikateetri kaudu manustades tuleb infusiooni manustada ligikaudu 30 minuti jooksul.
Märkus: Kliinilistes uuringutes andis korduv infundeerimine samasse perifeersesse veeni tulemuseks infusioonikoha reaktsioonid (vt lõik 4.8).
- Noxafil on mõeldud ühekordseks kasutuseks.

Järgmisi ravimpreparaate võib infundeerida Noxafil infusioonilahuse kontsentradiiga samal ajal sama veenitee (või kanüüli) kaudu:

Amikatsiinsulfaat
Kaspofungiin
Tsiprofloksatsiin
Daptomütsiin
Dobutamiinvesinikkloriid
Famotidiin
Filgrastiim
Gentamütsiinsulfaat
Hüdromorfoonvesinikkloriid
Levofloksatsiin
Lorasepaam
Meropeneem
Mikafungiin
Morfiinsulfaat
Norepinefriinbitartraat
Kaaliumkloriid
Vankomütsiinvesinikkloriid

Ühtegi ülaltoodud tabelis nimetatud preparaati ei tohi Noxafiliga sama veenitee (või kanüüli) kaudu manustada.

Infusioonilahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste suhtes. Noxafil lahuse värvus on vahemikus värvitust kuni kahvatukollaseni. Selles vahemikus olevad värvivariatsioonid ei mõjuta toote kvaliteeti.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Noxafil ei tohi lahjendada koos:

Ringeri laktaadilahusega
5% glükoosilahus koos Ringeri laktaadilahusega
4,2% naatriumvesinikkarbonaadiga

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud järgnevalt nimetatud:

5% glükoosi vesilahus

0,9% naatriumkloriidilahus

0,45% naatriumkloriidilahus

5% glükoosi- ja 0,45% naatriumkloriidilahus

5% glükoosi- ja 0,9% naatriumkloriidilahus

5% glükoosilahus ja 20 meq KCl

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti posakonasool

Enne ravimi kasutamist või lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist või lapsele andmist
3. Kuidas Noxafili võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Noxafili säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Noxafil ja milleks seda kasutatakse

Noxafil sisaldab posakonasooli. See kuulub seenevastaste ravimite rühma. Seda kasutatakse paljude erinevate seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks.

See ravim toimib nakkusi põhjustavate teatud tüüpi seente surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Noxafili saab kasutada lastel alates 2 aasta vanusest järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks, kui teised seenevastased ravimid ei ole toimunud või te olete pidanud nende võtmise lõpetama:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium*'i perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel amfoteritsiin B-ga või juhul kui ravi amfoteritsiin B-ga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu „kromoblastomükoos“ ja „mütsetoom“ ning mis ei ole paranenud ravimisel itrakonasooliga, või juhul kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seene poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravimisel ühe või mitmega järgmistest preparaatidest: amfoteritsiin B, itrakonasool või flukonasool; või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada.

Seda ravimit võib kasutada ka seeninfektsioonide ärahoidmiseks lastel alates 2 aasta vanusest, kellel on suur risk seennakkuse tekkeks, näiteks:

- patsientidel, kellel on nõrk immuunsüsteem ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastiliste sündroomide raviks saadud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Noxafili võtmist või lapsele andmist

Noxafili ei tohi võtta

- kui olete või kui teie laps on posakonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate või kui teie laps võtab terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini, kinidiini, mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini) või statiini (näiteks simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini);
- kui te olete just alustanud venetoklaksi võtmist või teie venetoklaksi annust suurendatakse aeglaselt kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks.

Ärge võtke Noxafili, kui midagi eespool loetletust kehtib teie või teie lapse kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lisateavet, sealhulgas teiste ravimite kohta, mis samuti võivad Noxafiliga koostoimeid omada, vt allpool lõigust „Muud ravimid ja Noxafil”.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Noxafili võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne teise seenevastase ravimi, näiteks ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli suhtes;
- on või on kunagi olnud probleeme maksaga. Teile võib olla vaja teha vereanalüüse selle ravimi võtmise ajal;
- tekib tugev kõhulahtisus või oksendamine, kuna need seisundid võivad selle ravimi efektiivsust vähendada;
- esinevad kõrvalekalded südame rütmis (EKG-s), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele;
- esineb südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus;
- on väga aeglane südamerütm;
- on südamerütmi häire;
- esinevad mis tahes häired vere kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- kui te võtate vinkristiini, vinblastiini või teisi igihalja (*Vinca*) alkaloide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie või teie lapse kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafili võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage otsekohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil tekib Noxafili võtmise ajal tugev kõhulahtisus või oksendamine, sest see võib takistada ravimi õiget toimimist. Lisateavet vt lõigust 4.

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti koos toidu ja joogiga

Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Alkohol võib mõjutada selle ravimi imendumist.

Lapsed

Noxafili ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Noxafil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Noxafili, kui te võtate või kui teie laps võtab mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks),
- astemisool (kasutatakse allergiate raviks),
- tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks),
- pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi ja psüühikahäire sümptomite raviks),
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks),

- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).
- Noxafilil toimel võib suurenedagi järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni.
- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloidide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Noxafilil toimel võib suurenedagi nende ravimite sisaldus veres, mis võib viia sõrmede või varvaste verevarustuse tõsise vähenemiseni ning võib põhjustada nende kahjustust;
 - statiin, näiteks simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks;
 - venetoklaks, kui seda kasutatakse teatud tüüpi vähi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL), ravi alustamisel.

Ärge võtke Noxafilil, kui midagi eespool loetletust kehtib teie või teie lapse kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid

Vaadake ülaltoodud loetelu ravimite, mida ei tohi kasutada, kui te võtate või kui teie laps võtab Noxafilil. Lisaks ülal nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis kasutamisel koos Noxafiliga võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimite (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimite), mida te kasutate või mida teie laps kasutab.

Suurendades Noxafilil sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Noxafilil kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Noxafilil efektiivsust vähendada, kuna vähendavad ravimi sisaldust veres:

- rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba võtate rifabutiini, tuleb teile teha vereanalüüs ning te peate tähelepanu pöörama mõningatele rifabutiini poolt põhjustatud võimalikele kõrvaltoimetele;
- fenütöiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon (kasutatakse krampihooegade raviks või ärahoidmiseks);
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks.

Noxafilil võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski suurendades nende sisaldust veres. Need ravimid on järgmised:

- vinkristiin, vinblastiin ja teised igihalja (*Vinca*) alkaloidid (kasutatakse vähi raviks);
- venetoklaks (kasutatakse vähi raviks);
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- takroliimus ja siroliimus (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks);
- ravimid, mida kasutatakse HIV-i raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atasanaviir, mida antakse koos ritonaviiriga);
- midasolaam, triasolaam, alprasolaam või teised bensodiasepiinid (kasutatakse rahustina või lihaste lõõgastajana);
- diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin või teised kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- glipisiid või teised sulfonüüluuread (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks);
- all-*trans*-retiinhape (ATRA), teise nimega tretinoiin (kasutatakse teatud verevähkide raviks).

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie või teie lapse kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Noxafilil võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Noxafilil võtma.

Kui te olete rase, siis ärge Noxafili võtke, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha. Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Noxafili võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Noxafili võtmise ajal last rinnaga, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Noxafili võtmise ajal võib tekkida pearinglus, unisus või hägune nägemine, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate või tööriistadega töötamise võimet. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat ning võtke ühendust oma arstiga.

Noxafil sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja propüülparahüdroksübensoaati

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati. Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Noxafil sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Noxafil sisaldab propüleenglükooli

Ravim sisaldab 7 mg propüleenglükooli (E1520) ühes milliliitris.

Noxafil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Noxafili võtta

Ärge kasutage vaheldumisi Noxafil gastroresistentset suukaudset suspensiooni pulbrit ja lahustit ning Noxafil suukaudset suspensiooni.

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga või apteekriga.

- Lugege kasutusjuhendi voldikust, kuidas Noxafili annus manustamiskõlblikuks muuta ja lapsele anda. Hoidke voldik alles ja järgige seda iga kord, kui ravimit manustamiskõlblikuks muudate. Võtke see voldik kaasa, kui lähete lapsega arsti vastuvõtule.
- Laske arstil või apteekril kindlasti endale selgitada, kuidas lapsele õige annus kokku segada ja sisse anda.
- Suukaudset suspensiooni pulber tuleb enne kasutamist segada kaasasoleva lahustiga. Te peate andma ravimi lapsele 30 minuti jooksul pärast kokkusegamist.
- Noxafili manustamiskõlblikuks muutmiseks tohib kasutada AINULT komplektis kaasas olevat lahustit.
- Et tagada õige annuse andmine, peab ravimi manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel kasutama AINULT kaasasolevaid sälkotsaga süstlaid.
- Järgige kindlasti oma arstilt saadud juhiseid. Arst ütleb teile, kas ja millal lõpetada teie lapsele Noxafili andmine.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus lastele vanuses 2 kuni < 18 aastat, kehakaaluga 10...40 kg on näidatud allolevas tabelis.

Kehakaal (kg)	Annus (maht)
10...<12 kg	90 mg (3 ml)
12...<17 kg	120 mg (4 ml)
17...<21 kg	150 mg (5 ml)
21...<26 kg	180 mg (6 ml)

26...<36 kg	210 mg (7 ml)
36...40 kg	240 mg (8 ml)

1. päeval manustatakse soovitatav annus kaks korda.

Pärast 1. päeva manustatakse soovitatav annus üks kord ööpäevas.

Lastel kehakaaluga üle 40 kg on soovitatav kasutada Noxafil tablette, kui nad on võimelised terveid tablette neelama.

Ravi pikkus sõltub infektsiooni tüübist või sellest, kui kaua organismi immuunsüsteemi töö on häiritud, ning arst võib seda individuaalselt muuta. Ärge muutke annust ega raviskeemi enne, kui olete pidanud nõu selle ravimi määranud arstiga.

Kui te võtate või kui teie laps võtab Noxafil rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et teie või teie laps võite olla võtnud liiga palju Noxafil, pidage otsekohe nõu oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Kui te unustate Noxafil võtta

- Kui te unustate annuse võtmata või lapsele andmata, võtke/andke see niipea, kui see teile meenub.
- Ent kui on juba peaaegu kätte jõudnud järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravimi kasutamist tavalise skeemi järgi.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – teie või teie laps võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus;
- maksaprobleemide nähud – nende hulka kuuluvad naha või silmavalgete kollasus, ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide, ilma põhjuseta tekkiv iiveldus, maoprobleemid, söögiisu kaotus või ebatavaline väsimus või nõrkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- allergiline reaktsioon.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

Sage: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- vere soolasisalduse muutus, mida näitavad vereanalüüsid – nähtudeks on segasus- või nõrkustunne;
- nahatundlikkuse häired, näiteks tuimus, sügelus, surisemis-, kipitus-, torkimis- või põletustunne;
- peavalu;
- madal kaaliumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- kõrge vererõhk;
- isutus, kõhuvalu või maoärritus, kõhugaasid, suukuivus, maitsetundlikkuse muutused;
- kõrvetised (põletav tunne rindkeres, mis tõuseb kurku);

- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk neutrofiilide madal arv (neutropeenia) – selle tagajärjel võib suureneda oht nakkuste tekkeks ja seda näitavad vereanalüüsid;
- palavik;
- nõrkus, pearinglus, väsimus või unisus;
- lööve;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne päarakupiirkonnas.

Aeg-ajalt: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- aneemia – nähtudeks on peavalud, väsimus või pearinglus, hingeldus või kahvatus ning madal hemoglobiinitase, mida näitavad vereanalüüsid;
- vereliistakute madal arv (trombotsütopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – see võib tekitada veritsust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk leukotsüütide madal arv (leukopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – selle tagajärjel võib suureneda tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu tõus (eosinofiilia) – see võib kaasnedas põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- tõmbused (krambid);
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südametegevus, kõrge või madal vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärmpõletik (pankreatiit) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- põrna hapnikuga varustamise häire (põrnainfarkt) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- tõsised probleemid neerudega – nähtudeks on suurenenud või vähenenud ning tavalisest erineva värvusega uriini eritumine;
- kõrge vere kreatiniinisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- kõha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rindkeres (pleuriitiline valu);
- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- tundlikkuse (eriti nahatundlikkuse) vähenemine;
- värisemine;
- kõrge või madal veresuhkru tase;
- ähmane nägemine, valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- suuhaavandid;
- külmavärinad, üldine halb enesetunne;
- valu, selja- või kaelavalu, valu kätes või jalgades;
- vedelikupeetus (tursed);
- menstruaaltsükli häired (tsükliväline verejooks tupest);
- unetus (insomnia);
- kõnevõime täielik või osaline kaotus;
- suu turse;
- ebatavalised unenäod või unehäired;
- koordinatsiooni- või tasakaaluhäired;
- limaskestapõletik;
- ninakinnisus;
- hingamisraskus;
- ebamugavustunne rindkeres;
- puhitustunne;

- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krambid ja kõhulahtisus, mida tavaliselt põhjustab viirus; kõhuvalu;
- rõhatamine;
- närvilisus.

Harv: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- kopsupõletik – nähtudeks on hingeldus ja muutunud värvusega lima eritumine;
- kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalhüpertensioon), mis võib tõsiselt kahjustada kopsu ja südant;
- vere häired, näiteks ebataoline vere hüübimine või pikenenud verejooksud;
- rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas laialdane villiline lööve ja naha ketendamine;
- psüühikahäired, nagu hääle kuulmine või olematute asjade nägemine;
- minestamine;
- probleemid mõtlemisel või rääkimisel, tõmbuvad liigutused, eelkõige kätes, mida te ei suuda kontrollida;
- ajurabandus – nähtudeks on jäseme valu, nõrkus, tuimus või surin;
- pime või tume laik teie nägemisväljas;
- südamepuudulikkus või südameinfarkt, mis võib lõppeda südameseiskuse ja surmaga, südame rütmihäired koos äkksurmaga;
- verehüübed jalgades (süvaveenitromboos) – nähtudeks on tugev valu või turse jalgades;
- verehüübed kopsudes (kopsuemboolia) – nähtudeks on hingeldus või valu hingamisel;
- verejooks makku või soolestikku – nähtudeks on vere oksendamine või vere esinemine väljaheites;
- soolesulgus (sooleobstruktsioon), eelkõige niudesooles. Sulgus takistab teie soolesisu edasiliikumist ja selle nähtudeks on kõhupuhitus, oksendamine, raske kõhukinnisus, isutus ja krambid;
- hemolüütilis-ureemiline sündroom, mille korral tekib punaste vereliblede lagunemine (hemolüüs) ja mis võib esineda koos neerupuudulikkusega või ilma;
- pantsütopeenia – kõigi vereliblede (vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute) madal arv, mida näitavad vereanalüüsid;
- suured lillakat värvi laigud nahal (trombootiline trombotsütopeeniline purpur);
- näo või keele turse;
- depressioon;
- kahelinägemine;
- valu rinnas;
- neerupealiste talitluse häire – see võib põhjustada nõrkust, väsimust, söögiisu kaotust, naha värvuse muutust;
- ajuripatsi talitluse häire – see võib põhjustada mõnede hormoonide, mis mõjutavad meeste või naiste suguelundite talitlust, sisalduse vähenemist veres;
- kuulmisprobleemid;
- pseudoaldosteronism, mis põhjustab kõrget vererõhku koos vähenenud kaaliumisisaldusega (nähtav vereanalüüsides).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- mõned patsiendid on pärast Noxafili võtmist teatanud ka segasuse tundest.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Noxafil säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid ega lahustit kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Vaadake kasutusjuhendi voldikust, kuidas järelejäänud ravimit õigesti hävitada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Noxafil sisaldab

Toimeaine on posakonasool. Üks ühekordselt kasutatav gastroresistentse suukaudse suspensiooni pulbri kotike sisaldab valkjat kuni kollast pulbrit, milles on 300 mg posakonasooli.

Teine koostisosa on: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat.

Lahusti sisaldab järgmisi koostisosasid: puhastatud vesi, glütserool (E422), metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, veevaba sidrunhape (E330), ksantaankummi (E415), naatriumtsitraat (E331), naatriumsahhariin (E954), mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos, karrageeni kaltsiumsulfaadi trinaatriumfosfaat (E407), sorbitooli lahus (E420), kaaliumsorbaat (E202), marja-tsitruse magus lõhna- ja maitseaine (sisaldab propüleenglükooli (E1520), vett, looduslikke ja kunstlikke lõhna- ja maitseaineid), vahuvastane Af-emulsioon (sisaldab: polüetüleenglükool (E1521), oktametüülsüklotetrasiloksaan, dekametüülsüklopentasiloksaan ja polü(oksü-1,2-etaandiüül), alfa-(1-oksooktadetsüül)-.omega.-hüdroksü).

Kuidas Noxafil välja näeb ja pakendi sisu

Noxafil gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti tarnitakse pakis, mis sisaldab:

Pakend 1. Komplektis on 8 lapsekindlat ühekordselt kasutatavat kotikest (PET/alumiinium/LLDPE), kaks 3 ml (rohelist) sälkotsaga süstalt, kaks 10 ml (sinist) sälkotsaga süstalt, kaks segamistassi, üks 473 ml lahusti pudel (HDPE) polüpropüleenist (PP) korgiga ja fooliumist induksioontihendiga ning üks pudeliadapter lahusti pudeli jaoks.

Pakend 2. Karbis on kuus 3 ml (rohelist) ja kuus 10 ml (sinist) sälkotsaga süstalt. Üks ühekordselt kasutatav kotike sisaldab 300 mg posakonasooli, mis segatakse 9 ml lahustiga, et saada kokku 10 ml suspensiooni lõpliku kontsentratsiooniga ligikaudu 30 mg/ml.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

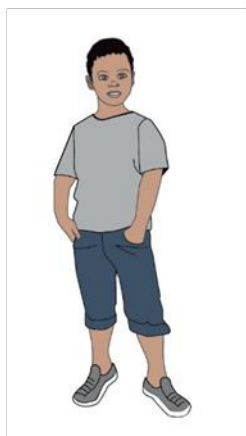
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

Noxafil 300 mg gastroresistentne suukaudse suspensiooni pulber ja lahusti posakonasool

Kasutusjuhend väikelaste ja laste hooldajatele



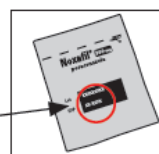
- Lugege kindlasti kasutusjuhendit ja veenduge, et saite sellest aru.
- Lapsega arsti poole pöördudes võtke see voldik endaga kaasa.

Enne alustamist

- Enne alustamist lugege kindlasti kasutusjuhendit ja veenduge, et saite sellest aru. Juhised võivad erineda teie poolt varem kasutatud ravimite juhenditest.
- On tähtis teha kõik mõõtmised väga hoolikalt.
- Enne Noxafil'i andmist kontrollige kõlblikkusaega kõigist 3 kohast. Kõlblikkusaeg on trükitud karbile (joonis 1), Noxafil'i kotikestele (joonis 2) ja lahustile (joonis 3).
- Ärge avage Noxafil'i kotikest enne, kui olete annuse kokku segama.



Joonis 1



Joonis 2



valmis
Joonis 3

Märkus. Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.


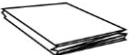
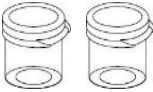



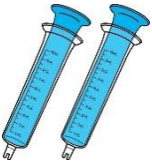
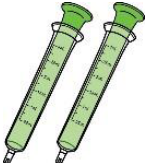
Enne alustamist

- Noxafil kogus, mille te annate, sõltub teie lapse kehakaalust. Teie arst ütleb teile õige annuse, mille peate andma oma lapsele. Käige kindlasti kokkulepitud ajal arsti vastuvõttudel, et saada uut infot annustamise kohta, kuna laps kasvab suuremaks.
- Selles voldikus selgitatakse teile, kuidas:
 - Muuta Noxafil vedelikuks
 - Mõõta suusüstla abil välja õige annus
 - Anda Noxafil oma lapsele
 - Tarvikuid puhastada

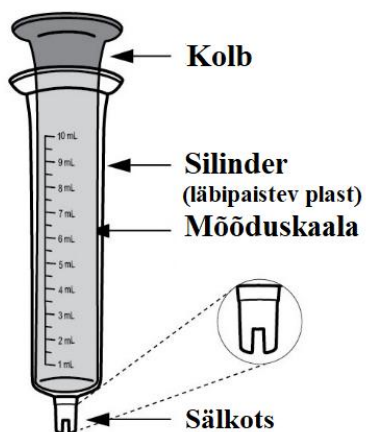
Märkus. Pange laps turvalisse kohta. Te vajate Noxafil manustamiskõlblikuks muutmiseks mõlemat kätt. Enne Noxafil manustamiskõlblikuks muutmist peske käed vee ja seebiga.

Märkus enne Noxafil lisamist. Veenduge, et nii teie kui ka laps olete valmis. Kui te ei kasuta Noxafilit ära **30 minuti jooksul**, tuleb see ära visata ja uuesti otsast alustada.

Komplekt sisaldab

- Väliskarp 
 - Kasutusjuhend (see voldik)
 - Pakendi infoleht 
 - 4 süstalt (vt all)
 - 2 segamistassi 
 - 8 kotikest Noxafil pulbrit 
 - Pudeliadapter 
 - Lahustipudel kasutamiseks Noxafiliga 
-  **2 sinist (10 ml) süstalt**
-  **2 rohelist (3 ml) süstalt**

Komplektis on üks tagavaratass ja süstalde komplekt juhuks, kui üks komplekt kaob või saab kahjustada. Ärge kasutage kahjustatud tassi ega süstlaid.



Suusüstalde tutvustus

- Enne annuse ettevalmistamist vaadake üle süstla osad ja kuidas neid kasutada.
- tahes küsimusi süstla abil annuse mõõtmise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on mis

- Veenduge, et kolb on lõpuni silindri sisse lükatud, enne kui alustate annuse mõõtmist.
- Vaadake mõõduskaalalt number, mis vastab lahusti või Noxafili kogusele, mida te vajate.
- Järgige hoolikalt selles voldikus antud juhiseid õhumullide eemaldamiseks süstlast. **Õhumullid võivad mõjutada ravimi hulka, mille teie laps saab.**

1. samm. Pange lahusti valmis

Märkus. Noxafil tuleb muuta lahustit kasutades manustamiskõlblikuks
Ärge segage Noxafili piima, mahla ega veega.



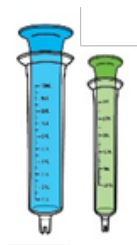
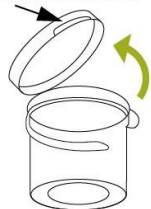
Kui kasutate lahustit esmakordselt:

- Avage pudel ja eemaldage turvatihend. Vajadusel kasutage kääre.
- Paigaldage pudeli peale pudeliadapter, väike ava ülespoole.
- **Vajutage pudeliadapter lõpuni alla.**
- Kui pudeliadapter on oma kohal, siis see jääb pudelisse.
- Sulgege pudel taas korgiga.

2. samm. Kogude kokku kõik tarvikud ja asetage need puhtale pinnale

Märkus. Pange laps turvalisse kohta. Te vajate Noxafili manustamiskõlblikuks muutmiseks mõlemat kätt. Enne Noxafili manustamiskõlblikuks muutmist peske käed vee ja seebiga.

Serva laiem osa



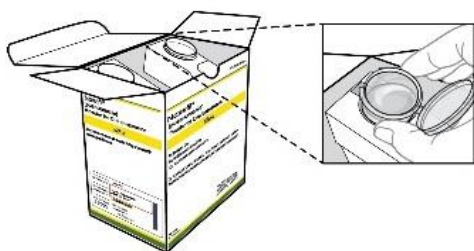
1 segamistass
(Tõmmake kaas segamistassilt, haarates serva laiemast osast.)

1 kotike
Noxafili pulbriga

Lahusti

1 sinine süstal ja
1 roheline süstal
(Pange mõlemast 1 valmis, kuid võimalik, et kasutate ainult ühte; see sõltub annusest.)

Käärid
(ei kuulu komplekti: kasutage teravaid majapidamis- või köögikääre)



Noxafili karbis on segamistassi hoidik, mis on abiks tassi kallutamisel, kui mõõdate annust.

3. samm. Lisage Noxafil segamistassi

Märkus enne Noxafili lisamist:

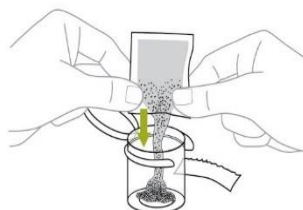
Veenduge, et nii teie kui ka laps olete valmis. Kui te ei kasuta Noxafili ära **30 minuti** jooksul, peate selle ära viskama ja uuesti otsast alustama.



Joonis 1

- Lõigake kotike punktiirjoont mööda lahti ja lisage kogu pulber segamistassi. Veenduge, et kotike on täiesti tühi (joonis 2).

- Võtke **1 kotike** Noxafili ja raputage pulber kotikese põhja (joonis 1).



Joonis 2

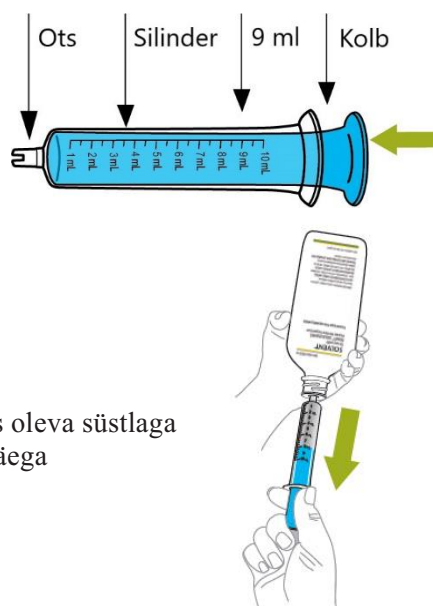
4. samm. Loksutage lahusti pudelit



- Loksutage lahustit hoolikalt iga kord enne Noxafili manustamiskõlblikuks muutmist.

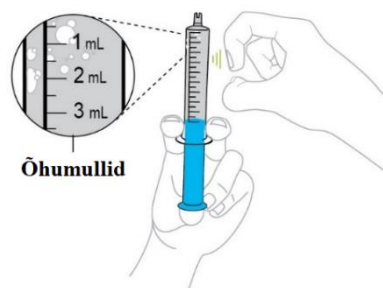
5. samm. Tõmmake sinisesse süstlasse 9 ml lahustit

- Lükake **sinise** süstla kolb süstla silindrisse nii kaugele, kui see läheb.
- Eemaldage lahusti pudelilt kork.
- Lükake süstla sälkots pudeliadapterisse.
- Keerake pudel koos selle küljes oleva süstlaga ümber, põhi ülespoole. Teise käega tõmmake kolbi tagasi, et lahusti liiguks süstlasse.
- Peatuge 9 ml kriipsu juures.
- Pöörake pudel taas ümber ja eemaldage süstal, et kontrollida väljamõõdetud kogust.

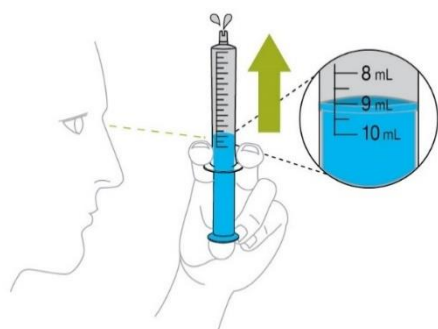


6. samm. Kontrollige õhumullide esinemist

- Hoidke süstalt käes, sälkots üleval. Koputage sellele sõrmega, et kõrvaldada kõik õhumullid.
- Lükake kolbi aeglaselt edasi, et õhk väljuks (joonis 1).



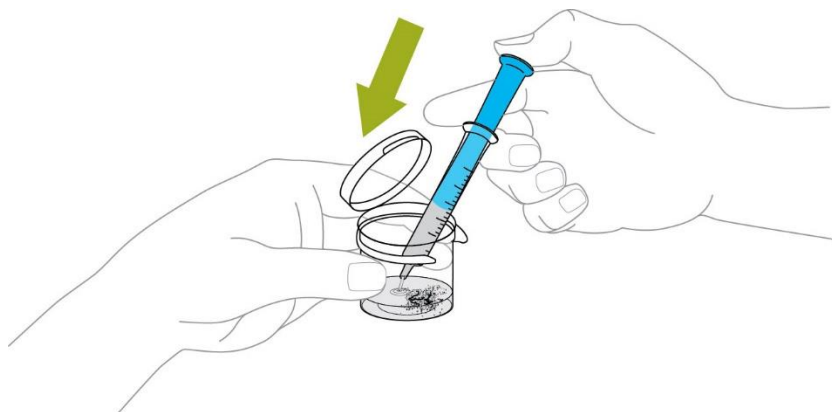
Joonis 1



- Kontrollige taas väljamõõdetud lahusti kogust süstlas. Kui seda on vähem kui 9 ml, kinnitage sälkots tagasi lahustipudeli külge ja tõmmake kolbi tagasi, kuni jõuate 9 ml märgini (joonis 2).

Joonis 2

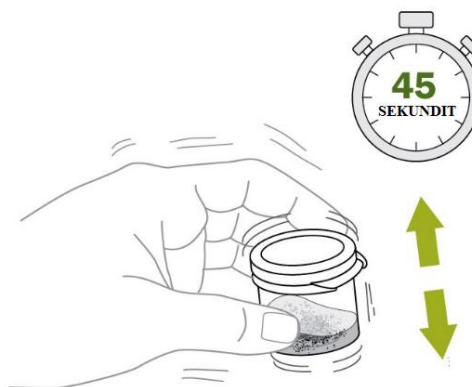
7. samm. Lisage 9 ml lahustit Noxafilile



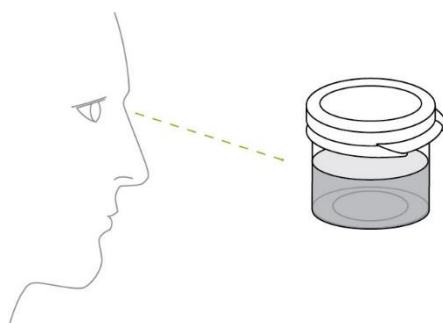
- Lisage 9 ml lahustit Noxafilile pulbrile segamistassis, lükates kolvi lõpuni süstlasse.

8. samm. Segage Noxafil

- Vajutage segamistassi kaas kinni.
- Loksutage segamistassi üsna tugevasti 45 sekundit, et Noxafil seguneks (joonis 1).



Joonis 1



Joonis 2

- Kontrollige, et veenduda, et pulber on segunenud. Kui see ei ole segunenud, loksutage segamistassi veel. Noxafil peab olema hägune ega tohi sisaldada tükke (joonis 2).

9. samm. Kontrollige retseptiga määratud annust

- Kasutage arsti poolt määratud annuse kogust milliliitrites.

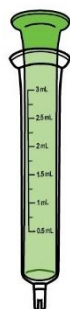
Märkus. Annus võib muutuda iga kord, kui arsti juures käite, seega peab teil kindlasti käepärast olema kogu viimati saadud teave. Käige kindlasti lapsega kõigil kokkulepitud arstivisiitidel, et teie laps saaks õige annuse.

10. samm. Valige vajalik süstal

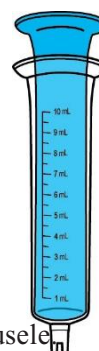
Märkus. Kasutage **ainult** komplektiga kaasas olevaid süstlaid.

Valige õige süstal, mis sobib teie lapse annusega:

**1 ml kuni
3 ml jaoks
roheline**



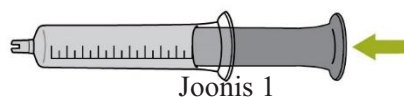
**3 ml kuni
10 ml jaoks
sinine**



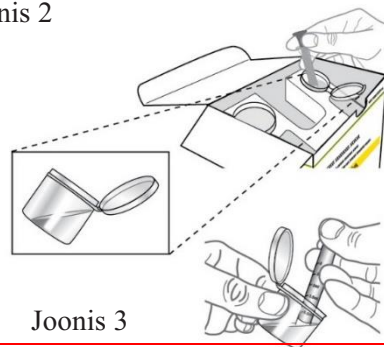
- Seejärel leidke süstlalt ml märgis, mis vastab teie lapse annusele.

11. samm. Mõõtke välja Noxafili annus

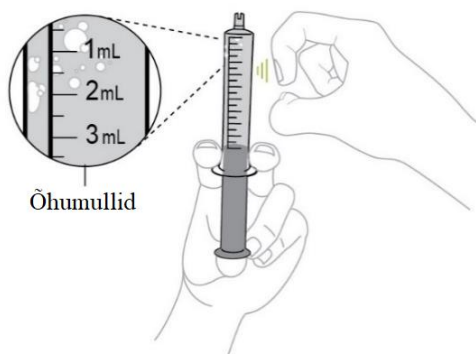
- Lükake kolb annustamissüstlasse nii kaugemale, kui see läheb (joonis 1).
- Kallutage tassi käes või kasutage segamistassi hoidikut, mis on Noxafili karbi sees (joonis 2).
- Lükake annustamissüstla sälkots Noxafili tassi põhja kõige madalamasse kohta ja tõmmake kolbi tagasi (joonis 3).
- Lõpetage kolvi tagasitõmbamine, kui jõuate määratud annust tähistava jooneni.



Joonis 2



Märkus. Te ei kasuta ära kogu Noxafili. Osa sellest jääb segamistassi.

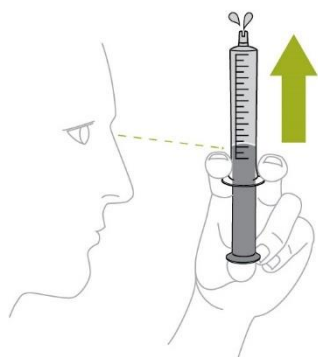


12. samm. Kontrollige õhumullide esinemist

- Hoidke süstalt käes, sälkots üleval. Koputage sellele sõrmega, et eemaldada kõik õhumullid
- Lükake kolbi aeglaselt edasi, et õhk väljuks (joonis 1).

Joonis 1

- Kontrollige veelkord Noxafili väljamõõdetud annust süstlas. Kui see on



määratud annusest väiksem, lükake sälkots tagasi Noxafili sisaldavasse segamistassi ja tõmmake kolbi tagasi, kuni see jõuab õiget annust tähistava märgini (joonis 2).

13. samm. Manustage Noxafil lapsele

- Asetage süstal ettevaatlikult lapsele suhu, nii et süstal puudutab põse sisepinda.
- Lükake kolbi aeglaselt süstlasse, et manustada lapsele Noxafili annus. On tähtis, et laps võtaks kogu annuse (väike osa jääb süstla süstotsa sisse, see on normaalne).



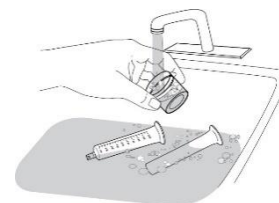
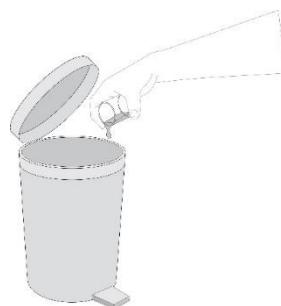
Märkus.

- Kui laps oksendab või sülitab kogu annuse välja 15 minuti jooksul pärast Noxafili võtmist, võib annuse manustamist üks kord korrata. Kui see juhtub, järgige oma arsti või apteekri juhiseid.
- Kasutage vaid selles komplektis olevat lahustit. Ärge segage Noxafili piima, mahla ega veega.

14. samm. Puhastage tass ja süstlad

Märkus. Süstlad ja segamistassid on korduvalt kasutatavad. Ärge visake kaasasolevaid süstlaid ja segamistasse ära enne, kui kõik Noxafili kotikesed on ära kasutatud. Kui süstalt ei saa pesta ja uuesti kasutada, siis on 2. pakendis kaasas lisasüstlad.

- Valage Noxafili jäägid segamistassist majapidamisjäätmete konteinerisse. **Ärge valage seda kraanikaussi.**
- Tõmmake kolvid kasutatud süstaldest välja.
- Peske süstlad, kolvid ja segamistass käsitsi sooja vee ja vedela pesuvahendiga. **Ärge peske neid nõudepesumasinas.**
- Loputage veega ja laske õhu käes kuivada.
- Asetage kõik vahendid kuiva, puhtasse kohta.



15. samm. Kui kõik Noxafili kotikesed on ära kasutatud

- Kui olete ära kasutanud viimase Noxafili kotikese sellest karbist, on pudelisse jäänud veel lahustit. Visake allesjäänud lahusti ja kõik komplekti osad minema.