

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 100 mg enterotabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti)

Keltainen, päällystetty, kapselinmuotoinen, 17,5 mm pitkä tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”100”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi.

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatriksille potilaille ja aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi potilailla, joiden sairautteen amfoterisiini B tai itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.
- Fusarioosi potilailla, joilla amfoterisiini B ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä amfoterisiini B:tä.
- Kromoplastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.

Aikaisempi hoito katsotaan tehottomaksi, jos infektio etenee tai ei lievity, kun tehokasta sienilääkitystä on jatkettu terapeuttisilla hoitoannoksilla vähintään 7 vuorokautta.

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatriksille potilaille ja aikuispotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtäävää kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS), ja hoitojen odotetaan johtavan pitkittyneeseen neutropeniaan ja joilla on suuri riski kehittää syvä sieni-infektio.
- Potilaat, joille on tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja jotka saavat suurina annoksina käänteishyljinnän estoon immunosuppressiivista lääkehoitoa, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhteenvedosta tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa sieni-infektioiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta tai valvonnassa korkean sairastumisriskin potilaille, joille posakonatsoli on tarkoitettu ennaltaehkäisevään käyttöön.

## Noxafil-tablettien ja Noxafil-oraalisuspension ei-vaihdettavuus

Tablettia ei pidä käyttää vaihdellen oraalisuspension kanssa, sillä näillä kahdella lääkemudolla on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkeainepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääkemudolle annettuja erityisiä annostusohjeita.

### Annostus

Noxafil on saatavana myös 40 mg/ml oraalisuspensiona, 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten ja 300 mg enterojauheena ja liuottimena, oraalisuspensiota varten. Noxafil-tableteilla saavutetaan yleensä suurempi lääkeainepitoisuus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla sekä ruoan kanssa että tyhjiin mahaan otettaessa. Tabletti on siis oraalisuspensiota suositeltavampi lääkeuoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi.

Suosittelu annos vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatrialle potilaille ja aikuisille on esitetty taulukossa 1.

Noxafil enterojauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten suositellaan annettavaksi suun kautta vähintään 2-vuotiaille pediatrialle potilaille, joiden paino on enintään 40 kg. Lisätiedot annostelusta, ks. enterojauheen ja liuotimen (oraalisuspensiota varten) valmisteyhteenveto.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatrialle potilaille ja aikuispotilaille käyttöaiheen mukaan

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos ja hoidon kesto</b> (katso kohta 5.2)
Invasiivisen aspergilloosin hoito (vain aikuiset)	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia tai 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia tai 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten) kerran vuorokaudessa. Kaikki tablettiannokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 6–12 viikkoa. Siirtyminen laskimoon annostelusta suun kautta annosteluun tai päinvastoin on hyväksyttävää, kun se on kliinisesti aiheellista.
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki annokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki annokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil pitää aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm <sup>3</sup> .

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, joten annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child-Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

### *Pediatriset potilaat*

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta

Noxafil-enterotabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa, eikä niitä saa murskata, pureskella eikä rikkoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö CYP3A4-substraattien terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, halofantriinin tai kinidiinin kanssa, koska näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Yhteiskäyttö HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin, lovastatiinin ja atorvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö venetoklaksia aloitettaessa ja annoksen titrausvaiheessa kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyys

Ristiylherkkyyydestä posakonatsolin ja muiden atsoliryhmän sienilääkkeiden välillä ei ole tietoja. Varovaisuutta on noudatettava, jos posakonatsolia määrätään potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoleille.

### Maksatoksisuus

Maksareaktioita (esim. lievä tai kohtalainen ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu posakonatsolihoitoon aikana. Maksan toimintakokeiden kohonneet arvot korjautuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen, ja joissakin tapauksissa arvot normalisoituivat, vaikka hoitoa jatkettiin. Vakavampia kuolemaan johtaneita maksareaktioita raportoitiin harvoin.

Posakonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, johtuen vähäisestä kliinisestä käyttökokemuksesta ja mahdollisesta posakonatsolin suuremmasta pitoisuudesta plasmassa näillä potilailla (katso kohdat 4.2 ja 5.2).

### Maksan toiminnan seuraaminen

Maksan toimintakokeet on tehtävä posakonatsolihoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja posakonatsolihoitoon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriokokeiden (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla.

Posakonatsolihoitoon lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairaudesta kehittyneeseen.

#### Pidentynyt QTc-aika

Joidenkin atsolien käyttöön on liittynyt QTc-ajan piteneminen. Posakonatsolia ei pidä antaa yhtäaikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja ja joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Posakonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on jokin rytmihäiriöille altistava tila, kuten:

- Synnynnäinen tai hankittu pitkä QTc-aika
- Sydänlihassairaus, varsinkin jos siihen liittyy sydämen vajaatoiminta
- Sinusbradykardia
- Entuudestaan rytmihäiriöitä
- Muita samanaikaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (joita ei ole mainittu kohdassa 4.3).

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoitoon aloittamista ja hoidon aikana.

#### Yhteisvaikutukset

Posakonatsoli on CYP3A4:n estäjä, ja sitä tulisi käyttää vain erikoistilanteissa samanaikaisesti muiden CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

Posakonatsolin ja CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien bentsodiatsepiinien (esim. midatsolaamin, triatsolaamin, alpratsolaamin) yhteiskäyttö voi lisätä pitkittyneen sedaation ja mahdollisen hengityslaman riskiä, joten niiden samanaikaista käyttöä on harkittava vain, jos se on selvästi välttämätöntä. CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien bentsodiatsepiinien annoksen muuttamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

#### Vinkristiinitoksisuus

Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt neurotoksisuutta ja muita vakavia haittavaikutuksia, kuten kouristuksia, perifeeristä neuropatiaa, antidiureettisen hormonin virheellisen erittymisen oireyhtymää ja suolilamaa.

Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoisia sienilääkkeitä (ks. kohta 4.5).

#### Venetoklaksitoksisuus

Vahvojen CYP3A:n estäjien, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikainen käyttö CYP3A4-substraatti venetoklaksin kanssa saattaa lisätä venetoklaksin toksisia vaikutuksia, mm. tuumorilyysioireyhtymän (TLS) ja neutropenian riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ks. tarkemmat ohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta.

#### Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali, primidoni) ja efavirensi

Yhteiskäyttö saattaa pienentää merkittävästi posakonatsolipitoisuuksia, joten samanaikaista käyttöä posakonatsolin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin riski (ks. kohta 4.5).

#### Pitoisuudet plasmassa

Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen ovat yleensä korkeammat kuin posakonatsolioraaliluspensiolla saavutetut pitoisuudet. Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla (ks. kohta 5.2).

#### Maha-suolikanavan toimintahäiriö

Farmakokineettiset tiedot vaikeita mahalaukun ja suolen toimintahäiriöitä (kuten vaikeaa ripulia) sairastavista potilaista ovat vähäisiä. Potilaita, joilla on vaikeaa ripulia tai oksentelua, on tarkkailtava huolellisesti sieni-infektion ilmaantumisen varalta.

## Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

Posakonatsoli metaboloituu UDP-glukuronidaation (2. vaiheen entsyymien) välityksellä, ja se on efflux-proteiinin, p-glykoproteiinin (P-gp), substraatti *in vitro*. Siksi näiden puhdistumamekanismien estäjät (esim. verapamiili, siklosporiini, kinidiini, klaritromysiini, erytromysiini) voivat suurentaa ja niiden induktorit (esim. rifampisiini, rifabutiini, tietyt antikonvulsantit) voivat pienentää posakonatsolin pitoisuutta plasmassa.

### *Rifabutiini*

Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa (maksimipitoisuutta plasmassa) 57 %:iin ja AUC-arvoa (plasman lääkeainepitoisuus-aika -käyrän alle jäävää pinta-alaa) 51 %:iin. Posakonatsolin ja rifabutiinin ja muiden vastaavien induktorien (esim. rifampisiin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Ks. jäljempänä myös posakonatsolin vaikutus rifabutiinin pitoisuuteen plasmassa.

### *Efavirensi*

Efavirensi (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja efavirensin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

### *Fosamprenaviiri*

Fosamprenaviirin käyttö yhdessä posakonatsolin kanssa voi johtaa posakonatsolin pitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, tarkka seuranta sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta on suositeltavaa. Toistuva fosamprenaviirin annostelu (700 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 10 päivän ajan) alensi oraalisuusensiona annetun posakonatsolin (ensimmäisenä päivänä 200 mg kerran vuorokaudessa, toisena päivänä 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja sen jälkeen 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 päivän ajan)  $C_{max}$ -arvoa 21 % ja AUC-arvoa 23 %. Posakonatsolin vaikutusta fosamprenaviirin pitoisuuksiin, kun fosamprenaviiria annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, ei tiedetä.

### *Fenytoiini*

Fenytoiini (200 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa 41 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja fenytoiinin ja muiden vastaavien induktorien (esim. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, primidonin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

### *H<sub>2</sub>-salpaajat ja protonipumpun estäjät*

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa.

### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Posakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä. Posakonatsolin ja CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö saattaa selvästi suurentaa CYP3A4-substraateille altistumista, kuten alla on kuvattu takrolimuusin, sirolimuusin, atatsanaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaan sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittavaikutuksia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa. Useat

interaktiotutkimukset on tehty terveillä vapaaehtoisilla, jotka altistuvat suuremmalle posakonatsolin pitoisuudelle kuin samalla annoksella hoidetut potilaat. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraatteihin saattaa olla hieman vähäisempi potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla. Tämän vaikutuksen oletetaan vaihtelevan potilaiden välillä johtuen erilaisesta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraattien plasmapitoisuuksiin saattaa myös vaihdella samalla potilaalla.

*Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, halofantriini ja kinidiini (CYP3A4:n substraatit)*

Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, halofantriinin tai kinidiinin kanssa. Yhteiskäyttö saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan (ks. kohta 4.3).

*Torajyväalkaloidit*

Posakonatsoli saattaa suurentaa torajyväalkaloidien (ergotamiinin ja dihydroergotamiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa ergotismiin. Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.3).

*CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini)*

Posakonatsoli saattaa suurentaa huomattavasti CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoitoon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rabdomyolyyysiin (ks. kohta 4.3).

*Vinka-alkaloidit*

Useimmat vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) ovat CYP3A4:n substraatteja. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoista sienilääkettä.

*Rifabutiini*

Posakonatsoli suurensi rifabutiinin  $C_{\max}$ -arvoa 31 % ja AUC-arvoa 72 %. Posakonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta (ks. edellä myös rifabutiinin vaikutus posakonatsolin pitoisuuteen plasmassa). Jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti, täydellisen veren kuvan ja suurentuneisiin rifabutiinipitoisuuksiin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitiin) huolellista seuranta suositellaan.

*Sirolimuusi*

Posakonatsolioraalisen suspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoitoon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoitoon päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoitoon aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeuttiliseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoitoon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä

tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kuduskoepaloja.

### *Siklosporiini*

Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia oraalisuspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoenkefalopatia-tapaukseen. Kun posakonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia saaville potilaille, siklosporiinin annosta pitää pienentää (esim. noin kolmeen neljäsosaan nykyisestä annoksesta). Sen jälkeen siklosporiinin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön ajan sekä posakonatsolihoiton päättyessä ja siklosporiiniannosta on muutettava tarpeen mukaan.

### *Takrolimuusi*

Posakonatsoli suurensi takrolimuusin (0,05 mg/kg kerta-annoksena)  $C_{max}$ -arvoa 121 % ja AUC-arvoa 358 %. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoiton lopettamista. Jos takrolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan posakonatsolihoito, takrolimuusiannosta pitää pienentää (esim. noin kolmannekseen nykyisestä annoksesta). Tämän jälkeen takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön aikana, ja posakonatsolihoiton päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

Koska HIV-proteaasi-inhibiittorit ovat CYP3A4-substraatteja, posakonatsolin voidaan olettaa suurentavan näiden retroviruslääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä henkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoon on havaittu suurentavan plasman bilirubiinitasoa. Retroviruslääkkeisiin, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, liittyviä haittavaikutuksia ja toksisuuden ilmaantumista on suositeltavaa seurata säännöllisesti samanaikaisen posakonatsolihoiton yhteydessä.

### *Midatsolaami ja muut CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensionaan annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annettulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsolioraalisuspension toistuva anto (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annettun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7–6,4). Posakonatsoli oraalisuspensionaan 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annettun midatsolaamin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 6,2-kertaiseksi (vaihteluväli 1,6–7,6). Molemmat posakonatsolin annokset suurensivat suun kautta annettavan midatsolaamin (2 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvoa 4,5-kertaiseksi. Lisäksi oraalisuspensionaan annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annettun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin. Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

*CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvat kalsiuminestäjät (esim. diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini)*

Kalsiuminestäjiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisten vaikutusten varalta tiheä seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä annetaan yhtäaikaan posakonatsolin kanssa. Kalsiuminestäjien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

#### *Digoksiini*

Muiden atsolien käytön yhteydessä on esiintynyt suurentuneita digoksiinipitoisuuksia. Siksi posakonatsoli saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa, ja digoksiinipitoisuuksia on seurattava posakonatsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

#### *Sulfonyyliureat*

Joidenkin terveiden tutkimushenkilöiden glukoosipitoisuudet pienenevät, kun glipitsidiä annettiin yhtäaikaan posakonatsolin kanssa. Diabetespotilaiden glukoosiarvoja on syytä seurata.

#### *All-trans-retinoiinihappo (ATRA) tai tretinoiini*

Koska ATRA metaboloituu maksan CYP450-entsyymien, etenkin CYP3A4:n kautta, samanaikaisesti annettu posakonatsoli, joka on vahva CYP3A4:n estäjä, saattaa lisätä altistusta tretinoiinille ja johtaa toksisuuden lisääntymiseen (erityisesti hyperkalsemiaan). Seerumin kalsiumarvoja on seurattava ja tarvittaessa harkittava tretinoiiniannoksen muuttamista posakonatsolihoitoa aikana ja hoitoa seuraavien päivien aikana.

#### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto.

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Posakonatsolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Posakonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos äidin saama hyöty on selvästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

### Imetys

Posakonatsoli erittyy imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Posakonatsolin erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole tutkittu. Rintaruokinta on lopetettava, kun posakonatsolihoito aloitetaan.

### Hedelmällisyys

Posakonatsolilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 180 mg/kg (3,4-kertainen 300 mg:n tablettiannokseen verrattuna potilaiden vakaan tilan plasmapitoisuuksien perusteella) tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 45 mg/kg (2,6-kertainen 300 mg:n tablettiannokseen verrattuna potilaiden vakaan tilan plasmapitoisuuksien perusteella). Ei ole olemassa kliinistä kokemusta, jonka perusteella voitaisiin arvioida posakonatsolin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen.



## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska posakonatsolin käytön yhteydessä on raportoitu tiettyjä haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, uneliaisuus jne.), jotka mahdollisesti voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn, varovaisuutta on noudatettava.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta on arvioitu > 2 400 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaoloaikana saaduista kokemuksista. Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume ja kohonnut bilirubiiniarvo.

### Posakonatsolitabletit

Posakonatsolitabletin turvallisuutta on arvioitu 104 terveellä vapaaehtoisella ja 230 potilaalla sieni-infektion estoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja tablettien turvallisuutta on arvioitu invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa 288 potilaalla, joista 161 potilasta sai infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja 127 potilasta tablettimuotoa.

Tablettimuotoa tutkittiin vain potilailla, joilla oli akuutti myeloinen leukemia (AML) tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), ja potilailla, joille oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja joilla oli käänteishyljintäreaktio tai sen riski. Pisin altistus oli tablettimuotoa käytettäessä lyhyempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Plasman lääkeainealtistus oli suurempi tablettimuotoa kuin oraalisuspensiota käytettäessä.

Posakonatsolitablettien turvallisuutta on arvioitu 230 potilaalla, jotka olivat mukana keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa. Tässä ei-vertailevassa tutkimuksessa tarkasteltiin posakonatsolitablettien farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin sieni-infektion estoon. Potilailla oli immuunivajavuus ja perussairautena pahanlaatuinen verisairaus, solunsalpaajahoitoon liittyvä neutropenia tai käänteishyljintäreaktio tai heille oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto. Posakonatsolihoitoa annettiin keskimäärin 28 vuorokauden (mediaani) ajan. Potilaista 20 sai 200 mg:n vuorokausiannosta ja 210 sai 300 mg:n vuorokausiannosta (1. päivänä annos annettiin kahdesti vuorokaudessa kummassakin kohortissa).

Posakonatsolitablettien ja infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta arvioitiin myös kontrolloidussa tutkimuksessa, joka koski invasiivisen aspergilloosin hoitoa. Invasiivisen aspergilloosin hoidon enimmäiskesto oli samanlainen kuin on tutkittu käytettäessä oraalisuspensiota varahoitona (salvage treatment) ja pidempi kuin käytettäessä tabletteja tai infuusiokonsentraattia, liuosta varten, estohoitona.

### Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2.** Kliinissä tutkimuksissa ja/tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan\*

<b>Veri ja imukudos</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	neutropenia trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
<b>Immuunijärjestelmä</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	allerginen reaktio yliherkkyysoireyhtymä
<b>Umpieritys</b> Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> Yleiset: Melko harvinaiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagneemia hyperglykemia, hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt psykoottinen häiriö, depressio
<b>Hermosto</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen
<b>Silmät</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus kaksoiskuvat, skotooma
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b> Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>§</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>§</sup> , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
<b>Verisuonisto</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	hypertensio hypotensio, vaskuliitti keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Hyvin yleiset: Yleiset: Melko harvinaiset:	pahoinvointi oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat,

Harvinaiset:	röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
<b>Maksa ja sappi</b> Yleiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu)
Melko harvinaiset:	maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö
Harvinaiset:	maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b> Yleiset:	ihottuma, kutina
Melko harvinaiset:	suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat
Harvinaiset:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b> Melko harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen
Harvinaiset:	munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinaiset:	kuukautishäiriöt
Harvinaiset:	kipu rinnassa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Yleiset:	kuume, voimattomuus, uupumus
Melko harvinaiset:	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus
Harvinaiset:	kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

\* Perustuvat haittavaikutuksiin, joita on havaittu oraalisuususpension, enterotablettien, infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja enterojauheen ja liuottimen, oraalisuususpensiota varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

#### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

##### *Maksa ja sappi*

Posakonatsolioraalisuususpension markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on raportoitu vakavia kuolemaan johtaneita maksavaurioita (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Posakonatsolitablettien yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin annostus oli enintään 1600 mg/vrk, haittavaikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä haittavaikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsolioraalisuspensiota 1200 mg kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Tutkija ei havainnut haittavaikutuksia.

Posakonatsoli ei poistu hemodialyysissä. Posakonatsolin yliannostukseen ei ole olemassa mitään erityistä hoitoa. Toimintoja ylläpitävää hoitoa voidaan harkita.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02A C04.

#### Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 $\alpha$ -demetylaasientsyymin (CYP51) toimintaa. Tämä entsyymi katalysoi keskeistä vaihetta ergosterolin biosynteesissä.

#### Mikrobiologia

Posakonatsoli on todettu tehokkaaksi seuraavia mikrobeja vastaan *in vitro*: *Aspergillus*-lajit (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* -lajit (*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* sekä *Fusarium*-, *Rhizomucor*-, *Mucor*- ja *Rhizopus*-lajit. Mikrobiologisen tiedon perusteella posakonatsoli on tehokas *Rhizomucor*-, *Mucor*- ja *Rhizopus*-sukujen mikrobeja vastaan. Kliininen tutkimustieto on kuitenkin liian vähäistä, jotta voitaisiin arvioida posakonatsolin tehoa näihin kausaalisiin tekijöihin.

Seuraavat *in vitro* -tiedot ovat saatavilla, mutta niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Seurantatutkimuksessa, johon otettiin > 3 000 kliinistä sieniviljelynäytettä vuosilta 2010–2018, 90 %:lla muiden kuin *Aspergillus*-lajien sienistä todettiin seuraavat pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) *in vitro*: *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.

#### Resistenssi

Sellaisia kliinisiä kantoja on eristetty, joiden herkkyys posakonatsolille on ollut heikentynyt. Pääasiallinen resistenssimekanismi on substituutioiden muodostaminen kohdeproteiiniin CYP51.

#### Epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) *Aspergillus*-lajeille

Posakonatsolin epidemiologiset raja-arvot, jotka erottavat villin tyyppin populaation niistä isolaateista, joilla on hankinnainen resistenssi, on määritetty EUCAST-standardia käyttäen.

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

- *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

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tutkimustietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi *Aspergillus*-lajeille. Epidemiologiset raja-arvot eivät vastaa kliinisiä raja-arvoja.

### Raja-arvot

EUCAST:n MIC-raja-arvot posakonatsolille [herkkä (S); resistentti (R)]:

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

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tutkimustietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi muille Candida-lajeille.

### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

Sienilääkeyhdistelmien käytön ei pitäisi heikentää posakonatsolin eikä muiden lääkkeiden tehoa. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole voitu osoittaa kliinisesti, että yhdistelmähoidolla saavutetaan lisähyötyä.

### Kliiniset kokemukset

#### Tiivistelmä tutkimuksesta, jossa posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolitabletteja käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa invasiivista aspergilloosia sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 69) 575 potilaalla, joilla oli varmistettu, todennäköinen tai mahdollinen syvä sieni-infektio EORTC:n/MSG:n kriteerien mukaan.

Potilaat saivat posakonatsolia (n = 288) infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1). Vertailuryhmän potilaat saivat vorikonatsolia (n = 287) laskimoon annoksella 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja sen jälkeen annoksella 4 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa tai suun kautta annoksella 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja sen jälkeen annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon mediaanikesto oli 67 vuorokautta (posakonatsoli) ja 64 vuorokautta (vorikonatsoli).

Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) (kaikki tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä) 288 tutkittavaa sai posakonatsolia ja 287 tutkittavaa sai vorikonatsolia. Koko analyysijoukon populaatio (FAS) on lähtöryhmien mukaisen populaation alapopulaatio, johon kuuluivat kaikki tutkittavat, joilla katsottiin riippumattoman arvioinnin mukaan olevan vahvistettu tai todennäköinen invasiivinen aspergilloosi. Tällaisia tutkittavia oli posakonatsoliryhmässä 163 ja vorikonatsoliryhmässä 171. Näissä kahdessa populaatiossa todettu kokonaiskuolleisuus on esitetty taulukossa 3 ja niissä todettu kliininen kokonaisvaste taulukossa 4.

**Taulukko 3.** Invasiivisen aspergilloosin posakonatsolihoitoa arvioinut tutkimus 1: kokonaiskuolleisuus päivään 42 ja päivään 84 mennessä, lähtöryhmien mukainen populaatio (ITT) ja koko analyysijoukon populaatio (FAS)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Kuolleisuus koko analyysijoukon	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
populaatiossa (FAS) päivänä 42					
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

\* Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski) mukaan ositettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.

**Taulukko 4.** Invasiivisen aspergilloosin posakonatsolihoitoa arvioinut tutkimus 1: kliininen kokonaisvaste viikolla 6 ja viikolla 12, koko analyysijoukon populaatio (FAS)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	Hoidon onnistuminen (%)	N	Hoidon onnistuminen (%)	
Kliininen kokonaisvaste koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) viikolla 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Kliininen kokonaisvaste koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) viikolla 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

\* Hoidon onnistumisiin liittyvä kliininen kokonaisvaste määriteltiin tilanteeksi, jossa potilas oli elossa ja hänellä oli osittainen tai täydellinen vaste.  
Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski) mukaan ositettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.

*Tiivistelmä posakonatsolitableteilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)*

Tutkimus 5615 oli ei-vertaileva monikeskustutkimus, jossa arvioitiin posakonatsolitabletin farmakokineettisiä ominaisuuksia, turvallisuutta ja siedettävyyttä. Tutkimuksen 5615 potilasjoukko oli samanlainen kuin posakonatsolioraalisuspension keskeisessä kliinisessä tutkimusohjelmassa aiemmin tutkittu potilasjoukko. Tutkimuksesta 5615 saadut farmakokineettiset tiedot ja turvallisuustiedot yhdistettiin jo olemassa oleviin oraalisuspensiota koskeviin (myös tehoa mittaaviin) tietoihin.

Potilasjoukkoon kuului: 1) potilaita, joilla oli akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä ja jotka olivat saaneet hiljattain solunsalpaajia ja joille oli kehittynyt tai todennäköisesti kehittyisi huomattava neutropenia, tai 2) potilaita, joille oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto ja jotka saivat immunosuppressiivista hoitoa kääntheishyljintäreaktion estoon tai hoitoon. Kahta eri annostusryhmää arvioitiin: 200 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa (Osa 1A) ja 300 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa (Osa 1B ja Osa 2).

Peräkkäiset farmakokineettiset näytteet otettiin 1. päivänä ja vakaan tilan aikana 8. päivänä kaikilta osan 1 potilailta ja osan 2 potilaiden alaryhmältä. Lisäksi hajanaisia farmakokineettisiä näytteitä kerättiin laajemmasta potilasjoukosta useina päivinä vakaan tilan aikana ennen seuraavaa annosta ( $C_{min}$ ). Keskimääräisten minimipitoisuuksien ( $C_{min}$ ) perusteella voitiin laskea ennustettu keskimääräinen pitoisuus ( $C_{av}$ ) 186 potilaalle, jotka saivat 300 mg:n annosta. Näistä potilaista tehty farmakokineettinen analyysi osoitti, että 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista 81 %:lla ennustettu vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus ( $C_{av}$ ) oli 500–2500 ng/ml. Yhdellä potilaalla (< 1 %) ennustettu keskimääräinen pitoisuus ( $C_{av}$ ) oli alle 500 ng/ml, ja 19 %:lla potilaista se oli yli 2500 ng/ml. Ennustettujen vakaan tilan keskimääräisten pitoisuuksien ( $C_{av}$ ) keskiarvo oli 1970 ng/ml.

Taulukossa 5 on esitetty kvartiilianalyysinä vertailu lääkeainealtistuksesta (Cav) tabletteina ja oraalisuspensiona annettujen terapeuttisten posakonatsoliannosten jälkeen. Posakonatsoliannostukset olivat tabletteina annettujen annosten jälkeen yleisesti suurempia kuin oraalisuspensiona annettujen annosten jälkeen mutta osittain päällekkäisiä niiden kanssa.

**Taulukko 5.** Keskimääräisten pitoisuuksien (Cav) kvartiilianalyysit posakonatsolitableteilla ja -oraalisuspensiolla tehdyistä keskeisistä potilastutkimuksista

	<b>Posakonatsoli-tabletti</b>	<b>Posakonatsolioraalisuspensio</b>		
	<b>Estolääkityksenä AML- ja HSCT-potilaille Tutkimus 5615</b>	<b>Esto-lääkityksenä käänteishyljintätapauksissa Tutkimus 316</b>	<b>Esto-lääkityksenä neutropenia-potilaille Tutkimus 1899</b>	<b>Invasiivisen aspergilloosin hoidossa Tutkimus 0041</b>
	<b>300 mg kerran vuorokaudessa (1. päivänä 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)*</b>	<b>200 mg kolme kertaa vuorokaudessa</b>	<b>200 mg kolme kertaa vuorokaudessa</b>	<b>200 mg neljä kertaa vuorokaudessa (sairaalassa) sitten 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa</b>
<b>Kvartiili</b>	<b>pCav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442–1223	22–557	90–322	55–277
<b>Q2</b>	1240–1710	557–915	322–490	290–544
<b>Q3</b>	1719–2291	915–1563	490–734	550–861
<b>Q4</b>	2304–9523	1563–3650	734–2200	877–2010
pCav: ennustettu Cav Cav = vakaan tilan aikana mitattu keskimääräinen pitoisuus *20 potilasta sai 200 mg kerran vuorokaudessa (1. päivänä 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)				

#### Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

##### *Invasiivinen aspergilloosi*

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä (tutkimus 0041). Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä retrospektiivisestä katsauksesta. Ulkopuolisessa vertailuryhmässä oli 86 potilasta, jotka saivat käytettävissä olevaa hoitoa (kuten edellä) pääasiassa samanaikaisesti ja samoissa paikoissa kuin posakonatsolilla hoidetut potilaat. Aikaisempi hoito katsottiin tehottomaksi useimmissa aspergilloositapauksissa sekä posakonatsoliryhmässä (88 %) että ulkopuolisessa vertailuryhmässä (79 %).

Kuten taulukosta 6 käy ilmi, onnistunut hoitovaste (täydellinen tai osittainen paraneminen) todettiin hoidon päättyessä 42 prosentilla posakonatsolia saaneista potilaista ja 26 prosentilla ulkopuolisen vertailuryhmän potilaista. Tämä ei ollut kuitenkaan prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, joten kaikkia vertailuja ulkopuoliseen vertailuryhmään on tarkasteltava varauksin.

**Taulukko 6.** Oraalisuspensiona annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

	Posakonatsoli oraalisuspensiona	Ulkopuolinen vertailuryhmä
Kokonaishoitovaste	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Hoidon onnistuminen lajikohtaisesti</b>		
Kaikki vahvistettu mykologisesti <i>Aspergillus</i> -lajit <sup>1</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### *Fusarium*-lajit

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 24:stä, joilla oli varmistettu tai epäilty fusarioosi, kun sitä annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina hoitoajan mediaanin ollessa 124 vuorokautta ja enintään 212 vuorokautta. Hoitoon luokiteltiin vastanneen seitsemän niistä 18 potilaasta, jotka eivät sietäneet amfoterisiini B:tä tai itrakonatsolia tai joiden infektiioihin nämä lääkkeet eivät tehonneet.

#### *Kromoblastomykoosi/mysetooma*

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 9 potilaalla 11:stä, kun sitä annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina hoitoajan mediaanin ollessa 268 vuorokautta ja enintään 377 vuorokautta. Potilaista viidellä oli *Fonsecaea pedrosoi* -mikrobin aiheuttama kromoblastomykoosi ja neljällä oli pääasiassa *Madurella*-lajien aiheuttama mysetooma.

#### *Koksidiodomykoosi*

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 16:sta (lähtötilanteessa esiintyneet oireet ja löydökset parantuneet täydellisesti tai osittain hoidon päättyessä), kun sitä annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina hoitoajan mediaanin ollessa 296 vuorokautta ja enintään 460 vuorokautta.

#### *Syvien sieni-infektioiden (IFI) profylaksia (tutkimukset 316 ja 1899)*

Kaksi satunnaistettua, kontrolloitua profylaksia-tutkimusta tehtiin potilailla, joilla oli korkea riski saada syvä sieni-infektio.

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi käännteishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitojaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) käännteishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutroopenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myeloidiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitojakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää

<sup>1</sup> Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja



satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myelooinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmista profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 7 ja 8 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

**Taulukko 7.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>	P-arvo
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen IFI</b>			
<b>Hoitajakso<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonatsoli; ITZ = itrakonatsoli; POS = posakonatsoli.

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

b: 1899-tutkimuksessa tämä oli ajanjakso satunnaistamisesta viimeiseen hoitoannokseen plus 7 päivää, 316-tutkimuksessa tämä oli ajanjakso ensimmäisestä hoitoannoksesta viimeiseen hoitoannokseen plus 7 päivää.

c: 1899-tutkimuksessa tämä oli 100 päivän pituinen ajanjakso alkaen satunnaistamisesta, 316-tutkimuksessa tämä oli 111 päivän pituinen ajanjakso alkaen lähtötilanteesta.

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

**Taulukko 8.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen Aspergilloosi</b>		
<b>Hoitajakso<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonatsoli; ITZ = itrakonatsoli; POS = posakonatsoli.

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

b: 1899-tutkimuksessa tämä oli ajanjakso satunnaistamisesta viimeiseen hoitoannokseen plus 7 päivää, 316-tutkimuksessa tämä oli ajanjakso ensimmäisestä hoitoannoksesta viimeiseen hoitoannokseen plus 7 päivää.

c: 1899-tutkimuksessa tämä oli 100 päivän pituinen ajanjakso alkaen satunnaistamisesta, 316-tutkimuksessa tämä oli 111 päivän pituinen ajanjakso alkaen lähtötilanteesta.

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

Tutkimuksessa 1899 havaittiin merkittävä lasku kokonaiskuolleisuudessa posakonatsolin eduksi [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Kaplan-Meierin menetelmään perustuen todennäköisyys sille, että potilas on elossa 100 päivää satunnaistamisen jälkeen oli merkittävästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloonjäämisessä osoitettiin, kun analysissä otettiin huomioon kaikki kuolinsyyt (P= 0,0354) sekä syviin sieni-infektioihin liittyvät kuolemat (P = 0,0209).

Tutkimuksessa 316 kokonaiskuolleisuus oli samanlainen (POS 25 %; FLU 28 %); kuitenkin syviin sieni-infektioihin liittyviä kuolemia oli merkittävästi vähemmän POS-ryhmässä (4/301) verrattuna FLU-ryhmään (12/299; P= 0,0413).

### Pediatriset potilaat

Posakonatsolitablanttien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia.

Kolme iältään 14–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, ja tablettina annoksella 300 mg/vrk (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja sen jälkeen kerran vuorokaudessa) invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskeneessa tutkimuksessa.

Posakonatsolin (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten) turvallisuus ja teho on varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla. Posakonatsolin käyttöä näissä ikäryhmissä tukee näyttö aikuisilla tehdyistä asianmukaisista ja hyvin kontrolloiduista posakonatsolitutkimuksista sekä pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatu tieto farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta (ks. kohta 5.2). Pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu uusia turvallisuussignaaleja, jotka liittyisivät posakonatsolin käyttöön pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden pediatriisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### EKG-arviointi

Yhteensä 173 terveeltä vapaaehtoiselta 18–85-vuotiaalta mieheltä ja naiselta otettiin useita EKG-rekisteröintejä samoina ajankohtina 12 tunnin jakson aikana ennen posakonatsolioraalisuspension antamista ja posakonatsolihoiton aikana (400 mg kahdesti vuorokaudessa rasvaisten aterioiden yhteydessä). QTc-aikojen (Fridericia-korjaus) keskiarvossa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kokonaislääkeainealtistuksen ja pienimmän estävän pitoisuuden välisen suhteen (AUC/MIC) havaittiin korreloivan kliiniseen hoitotulokseen. *Aspergillus*-infektioissa kriittinen suhde oli ~200. *Aspergillus*-infektioita hoidettaessa on erityisen tärkeää pyrkiä varmistamaan, että maksimaalinen plasman lääkeainepitoisuus saavutetaan (ks. suositellut annostukset kohdista 4.2 ja 5.2).

### Imeytyminen

Tabletteina annetun posakonatsolin imeytymisen  $t_{max}$ -mediaani on 4–5 tuntia, ja farmakokinetiikka on suorassa suhteessa annokseen enintään 300 mg:n kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen.

Kun terveille tutkittaville annettiin posakonatsolitabelleja 300 mg:n kerta-annoksena runsaasti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen,  $AUC_{0-72\text{ h}}$  ja  $C_{max}$  olivat suuremmat kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen ( $AUC_{0-72\text{ h}}$  51 % ja  $C_{max}$  16 %). Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin  $C_{av}$  on 20 % suurempi, kun valmiste annetaan aterian yhteydessä, verrattuna paastotilaan.

Posakonatsolitablanttien annon jälkeen plasman posakonatsolipitoisuudet saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla. Syy aikariippuvuudelle ei ole vielä täysin selvillä.

### Jakautuminen

Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa tabletteina annetun posakonatsolin laskettu keskimääräinen jakautumistilavuus oli 394 litraa (42 %), vaihteluväli 294–583 litraa.

Posakonatsoli sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) proteiiniin, pääasiassa seerumin albumiiniin.

### Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja, eivätkä CYP450-entsyymien estäjät todennäköisesti vaikuta sen pitoisuuksiin. Suurin osa kiertävistä metaboliiteista on posakonatsolin glukuronidikonjugaatteja, ja oksidatiivisia (CYP450-järjestelmän kautta välittyviä) metaboliitteja

esiintyy vain vähän. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien osuus on noin 17 % annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta.

### Eliminaatio

Tabletteina annettu posakonatsoli eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo on 29 tuntia (vaihteluväli 26–31 tuntia), ja laskettu puhdistuma on 7,5–11 l/h (keskiarvo).  $^{14}\text{C}$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta), ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 6. päivään mennessä, kun annos on 300 mg (1. päivänä kaksi kertaa vuorokaudessa kyllästysannoksena, sen jälkeen kerran vuorokaudessa).

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Posakonatsolin farmakokinetiikkaa arvioineen populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella ennakoitiin posakonatsolin vakaan tilan pitoisuudet potilailla, jotka saivat posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (hoidon alussa kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1) invasiivisen aspergilloosin hoitoon ja syvien sieni-infektioiden estohoitoon.

**Taulukko 9.** Posakonatsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa: populaation ennakoitu mediaani (10. persentiili, 90. persentiili), kun potilaille annetaan posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1)

Hoito-ohjelma	Populaatio	$C_{av}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Tabletti (tyhjään mahaan)	Estohoito	1 550 (874, 2 690)	1 330 (667, 2 400)
	Invasiivisen aspergilloosin hoito	1 780 (879, 3 540)	1 490 (663, 3 230)
Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Estohoito	1 890 (1 100, 3 150)	1 500 (745, 2 660)
	Invasiivisen aspergilloosin hoito	2 240 (1 230, 4 160)	1 780 (874, 3 620)

Potilailla toteutetun, posakonatsolia arvioineen populaatiofarmakokinetiikan analyysin tulokset viittaavat siihen, että etnisellä taustalla, sukupuolella, munuaisten vajaatoiminnalla ja tautitilanteella (estohoito/hoito) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta posakonatsolin farmakokinetiikkaan.

### *Lapset (< 18-vuotiaat)*

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia (n = 3). Oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu lapsipotilailla. Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia oraalisuspensionaan 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, alhaisimpien pitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18–64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Alle 8-vuotiaista lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Vastaavasti profylaksia-tutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{av}$ ) oli kymmenellä nuorella (13–17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiailla).

### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

### *Iäkkäät potilaat*

Hoidon yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä ikään. Posakonatsolin  $C_{av}$  on yleensä samaa luokkaa nuorilla ja iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiailla);  $C_{av}$  kuitenkin suurenee 11 % hyvin iäkkäillä ( $\geq 80$ -vuotiailla). Siksi on aiheellista seurata hyvin iäkkäiden potilaiden ( $\geq 80$ -vuotiaiden) vointia tiiviisti haittatapahtumien varalta.

Posakonatsolitablettien farmakokinetiikka on samankaltainen nuorilla ja iäkkäillä tutkittavilla ( $\geq 65$ -vuotiailla).

Ikään perustuvien farmakokinetiikan erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä, joten annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Etninen tausta*

Posakonatsolitablettien käytöstä ei ole riittävästi tietoja eri etnisten ryhmien hoidossa.

Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat hieman pienemmät (16 %) tummaihoisilla kuin valkoihoisilla tutkimushenkilöillä. Posakonatsolin turvallisuusprofiili oli kuitenkin samanlainen tummaihoisilla ja valkoihoisilla.

#### *Paino*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä painoon. Potilailla, joiden paino on  $> 120$  kg,  $C_{av}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on  $< 50$  kg,  $C_{av}$  suurenee 19 %.

Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensionaan annetun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaneilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti [ $> 96$  % CV (variaatiokerroin)] muihin munuaispotilaiden ryhmiin [ $< 40$  % CV] verrattuna. Koska posakonatsoli ei kuitenkaan eliminoidu merkittävässä määrin munuaisten kautta, vaikean munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, eikä annoksen muuttamista suositella. Posakonatsoli ei poistu hemodialysissä.

Samanlaiset suositukset koskevat myös posakonatsolitabletteja. Posakonatsolitableteilla ei kuitenkaan ole tehty spesifistä tutkimusta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää (Child-Pugh-luokka A), kohtalaista (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (6 potilasta per ryhmä) annettiin 400 mg:n kerta-annos posakonatsolia oraalisuspensionaan suun kautta, jolloin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,3–1,6-kertainen verrattuna vastaaviin verrokkeihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Sitoutumattoman posakonatsolin pitoisuutta ei määritetty, joten ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että sitoutumattoman posakonatsolin pitoisuus suurenee enemmän kuin havaittu 60 %:n suureneminen AUC-arvossa kaiken kaikkiaan. Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) piteni noin 27 tunnista jopa ~43 tuntiin edellä mainituissa ryhmissä. Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen suuremman plasman lääkeainepitoisuuden vuoksi.

Samanlaiset suositukset koskevat myös posakonatsolitabletteja. Posakonatsolitableteilla ei kuitenkaan ole tehty spesifistä tutkimusta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kuten muillakin atsoliryhmän sienilääkkeillä, myös posakonatsolilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia, jotka liittyivät steroidihormonituotannon estymiseen. Rotilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin lisämunuaisen toimintaa lamaavia vaikutuksia, kun lääkeainealtistus oli yhtä suuri tai suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

Koirilla havaittiin neuronaalista fosfolipidoosia, kun hoitoa jatkettiin  $\geq 3$  kuukauden ajan annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli pienempi kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus ihmisillä. Samaa löydöstä ei saatu, kun hoitoa annettiin apinoille vuoden ajan. Koirilla ja apinoilla tehdyissä 12 kuukauden neurotoksisuustutkimuksissa ei havaittu keskus- eikä ääreishermoston toimintaan kohdistuneita vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli suurempi kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa tutkimuksessa havaittiin keuhkojen fosfolipidoosia, joka johti alveolien laajentumiseen ja obstruktion. Nämä löydökset eivät välttämättä viittaa toiminnallisten muutosten mahdollisuuteen ihmisillä.

Apinoilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa ei havaittu EKG-muutoksia, ei myöskään QT- ja QTc-aikaan kohdistuneita vaikutuksia, kun maksimipitoisuus plasmassa oli 8,5 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoitumisesta, kun systeeminen altistus oli 2,1 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 2,1 kertaa ja apinoilla 8,5 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustumuutoksia ja epämuodostumia, synnytyshäiriöitä, tiineysajan pitenemistä ja keskimääräisen poikuekoon pienenemistä ja heikensi postnataalista elinkelpoisuutta altistustasoilla, jotka olivat pienempiä kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus ihmisellä. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa posakonatsoli oli embryotoksinen altistustasoilla, jotka olivat suurempia kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus. Kuten muidenkin atsoliryhmän sienilääkkeiden yhteydessä, näiden lisääntymistoimintoihin kohdistuvien vaikutusten katsottiin johtuvan hoidon steroidogeneesiin kohdistuvista vaikutuksista.

Posakonatsoli ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa.

Karsinogeenisuustutkimuksissa ei tullut esiin erityisiä ihmisiin kohdistuvia vaaroja.

Prekliinisessä tutkimuksessa, jossa hyvin nuorille koirille annettiin posakonatsolia laskimoon (2 viikon iästä 8 viikon ikään), hoitoa saaneilla eläimillä havaittiin useammin aivokammioiden laajenemista kuin samanaikaisen vertailuryhmän eläimillä. Hoitojaksoa seuranneen 5 kuukauden lääkkeettömän jakson jälkeen laajentuneiden aivokammioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa verrokkiryhmän ja hoidettujen eläinten välillä. Tähän löydökseen ei liittynyt neurologisia poikkeavuuksia tai käyttäytymis- tai kehityshäiriöitä, eikä vastaavia aivomuutoksia havaittu nuorilla koirilla, jotka saivat posakonatsolia joko suun kautta (4 vuorokauden iästä 9 kuukauden ikään) tai laskimoon (10 viikon iästä 23 viikon ikään). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisinaatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Piidioksidi, hammaslääkintään  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kuori

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Noxafil 100 mg enterotabletit on pakattu PVC/polyklooritrifluorietyleenillä laminoituun läpipainopakkaukseen, jossa on alumiininen läpipainokansi.

Noxafil-enterotabletit on pakattu läpipainopakkauksiin ja koteloihin, joissa on 24 (2 x 12) tai 96 (8 x 12) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.2.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.