

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg posakonatsolia.

Yksi ml sisältää 18 mg posakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 462 mg (20 mmol) natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä (sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriininaatriumina (SBECD)).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas, väritön tai keltainen neste

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi.

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaille pediatrialle potilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi potilailla, joiden sairauteen 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.
- Kromoblastomykoosi 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 lieviy, kun tehokasta sienilääkitystä on jatkettu terapeuttisilla hoitoannoksilla vähintään 7 vuorokautta.

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaille pediatrialle potilaille (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.

Annostus

Noxafil on saatavana myös suun kautta otettavina lääkemuotoina (Noxafil 100 mg enterotabletit, 40 mg/ml oraalisuspensio ja 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten). Siirtymistä suun kautta otettavaan lääkemuotoon suositellaan heti, kun potilaan tila sallii (ks. kohta 4.4).

Suosittelun annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos käyttöaiheen mukaan

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto (ks. kohta 5.2)
Invasiivisen aspergilloosin hoito (vain aikuiset)	Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil (300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten tai kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten tai kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki tablettiannokset voidaan ottaa aterioita varten 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	Aikuiset: Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
	Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat: Kyllästysannoksena 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	Aikuiset: Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myeloidista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm ³ .

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto (ks. kohta 5.2)
	Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriset potilaat: Kyllästysannoksena 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm ³ .

Noxafil annetaan keskuslaskimoreittiä pitkin, joko keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen keskuslaskimokatetrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa. Noxafil infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena. Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatetrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.8 ja 6.6).

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), apuaine sulfobutyylieetteribeetasyldekstriinatriumin (SBECD) kumuloituminen on mahdollista. Noxafil on annettava näille potilaille suun kautta otettavina lääkemuotoina, paitsi jos hoidon hyötyjen ja riskien arviointi osoittaa, että on perusteltua käyttää Noxafil-infusiokonsentraattia, liuosta varten. Näiden potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

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.

Noxafil-infusiokonsentraattia, liuosta varten, ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon sen prekliiniseen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Noxafil-infusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen käyttöä. Noxafil annetaan keskuslaskimoreittiä pitkin, joko keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen keskuslaskimokatetrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Noxafil-infusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena.

Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatetrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa infusiokohdan reaktioiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyvääkaloidien 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

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

Maksatoksisuus

Maksareaktioita (esim. ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu posakonatsolihoitoa 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 (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seuranta

Lääkeainealtistuksen vaihtelevuuden vuoksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin uusien sieni-infektioiden varalta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan toiminnan seuraaminen

Maksan toimintakokeet on tehtävä posakonatsolihoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja posakonatsolihoitoa aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriokokeiden (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla. Posakonatsolihoitoa lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairauden kehittymiseen.

Pidentynyt QTc-aika

Joidenkin atsolien käyttöön on liittynyt QTc-ajan piteneminen. Posakonatsolia ei pidä antaa yhtäaikaa 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 lääkehoitoja, 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 posakonatsolihoitoa aloittamista ja hoidon aikana.

Posakonatsolin maksimipitoisuuksien ($C_{\max}$) keskiarvo plasmassa on infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saaneilla potilailla 4 kertaa suurempi kuin oraalisuspensiota saaneilla. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen voimistumista ei voida sulkea pois. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos posakonatsoli annetaan perifeerisesti, sillä suositeltu 30 minuutin infuusioaika voi suurentaa edelleen $C_{\max}$ -arvoa.

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 vaihtoehtoja sienilääkettä (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 rifamysiinijohdokset (rifampisiini, rifabutiini), flukloksasilliini, tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, karbamatsepiini, 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

Kun posakonatsoli annetaan laskimoon infuusiokonsentraattina, liuosta varten, plasman lääkeainepitoisuudet ovat yleisesti suurempia kuin jos se annetaan oraalisuspensiona. Joillakin potilailla posakonatsolin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua ajan myötä posakonatsolin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisten tapahtumien riskiä on pidetty mahdollisena käytettäessä posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, mutta näitä tapahtumia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Tromboflebiittia on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa. Varovaisuutta on noudatettava, jos havaitaan tromboembolisiin tapahtumiin viittaavia oireita tai löydöksiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Valoherkkyysreaktio

Posakonatsoli saattaa suurentaa valoherkkyysreaktion riskiä. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle hoidon aikana ilman riittävää suojaa, kuten suojaavaa vaatetusta ja aurinkosuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 462 mg (20 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 23 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Tämän valmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 46 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatin liuosta varten sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Syklodekstriini

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä per injektioampulli.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat posakonatsolioraalisuspensiosta tai varhaisesta tablettimuodosta saatuihin tutkimustuloksiin. Kaikkien posakonatsolioraalisuspensioon liittyvien yhteisvaikutusten katsotaan koskevan myös infuusiokonsentraattina, liuosta varten, annettavaa posakonatsolia, lukuun ottamatta (mahalaukun pH:n ja motiliteetin kautta välittyviä) posakonatsolin imeytymiseen kohdistuvia vaikutuksia.

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. rifampisiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Ks. jäljempänä myös posakonatsolin vaikutus rifabutiinin pitoisuuteen plasmassa.

Flukloksasilliini

Flukloksasilliini (CYP450:n induktori) saattaa pienentää posakonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Posakonatsolin ja flukloksasilliinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta (ks. kohta 4.4).

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 oraalisuspensionä annettun 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. karbamatsapiiniin, fenobarbitaalin, primidonin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

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 yhtäaikaa 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.

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 lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkeen 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-entsyymien 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 raskauden lopetukseen (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 (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) 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 vaihtoehtoja sienilääkettä.

Rifabutiini

Suun kautta annettu 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. uveitin) huolellista seuranta suositellaan.

Sirolimuusi

Posakonatsolioraalisuspension 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 terapeuttiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoiton aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

Siklosporiini

Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia oraalisuspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittämissä tutkimuksissa 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 selvittämissä tutkimuksissa 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. Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviirin $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviirin $C_{\max}$ -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 oraalisuspensionan 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 annettuna 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 oraalisuspensionan 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annettuna 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 oraalisuspensionan annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annettuna 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 yhtäaikaa 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 yhtäaikaa 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 CYP3A: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.

Pediatriset 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 (2,8-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen laskimoon annetun 300 mg:n annoksen jälkeen) tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 45 mg/kg (3,4-kertainen altistus verrattuna potilaiden altistukseen laskimoon annetun 300 mg:n annoksen jälkeen). 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.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu 72 terveellä vapaaehtoisella ja 268 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.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, 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 infuusioliuosta käytettäessä lyhyempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Plasman lääkeainealtistus oli infuusioliuosta käytettäessä suurempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä.

Terveillä tutkittavilla tehdyissä ensimmäisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville annettiin kerta-annos posakonatsolia 30 minuutin infuusiona perifeerisen laskimokatetrin kautta, infuusiokohdan reaktioiden ilmaantuvuus oli 12 % (tromboflebiitin ilmaantuvuus oli 4 %). Perifeerisen laskimokatetrin kautta annettuihin toistuviin posakonatsoliannoksiin liittyi tromboflebiittia (ilmaantuvuus 60 %). Siksi posakonatsoli annettiin myöhemmissä tutkimuksissa keskuslaskimokatetrin kautta. Ellei keskuslaskimokatetria ollut helposti saatavilla, potilaille voitiin antaa yksi 30 minuutin infuusio perifeerisen laskimokatetrin kautta. Jos perifeerinen infuusio kestää kauemmin kuin 30 minuuttia, infuusiokohdan reaktioiden ja tromboflebiitin ilmaantuvuus lisääntyy.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 268 potilaalla. Potilaat otettiin mukaan ei-vertailevaan farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävään tutkimukseen, jossa posakonatsoli-infuusioliuosta annettiin sieni-infektion estoon (tutkimus 5520). Potilaista 11 sai kerta-annoksena 200 mg posakonatsoli-infuusioliuosta, 21 potilasta sai 200 mg:n vuorokausiannosta keskimäärin 14 vuorokauden ajan (mediaani) ja 237 potilasta sai 300 mg:n vuorokausiannosta keskimäärin 9 vuorokauden ajan (mediaani). Yli 28 vuorokauden hoidosta ei ole turvallisuustietoja. Iäkkäitä potilaita koskevat turvallisuustiedot ovat vähäisiä.

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus (> 25 %), joka alkoi laskimoon annetun posakonatsolihoiton aikana, kun annostus oli 300 mg kerran vuorokaudessa, oli ripuli (32 %).

Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus (> 1 %), kun posakonatsolia annettiin infuusioliuoksena 300 mg kerran vuorokaudessa, oli AML (1 %).

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.

Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuus

Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Immuunipuutteiset pediatriiset potilaat, joilla oli tiedossa oleva tai odotettavissa oleva neutropenia, altistettiin posakonatsolille annoksella 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg tai 6 mg/kg.

Ilmoitetut haittavaikutukset vastasivat yleisesti ottaen niitä, jotka ovat odotettavissa syöpätauteja sairastavilla pediatriisilla potilailla, joita hoidetaan maligniteetin vuoksi, tai posakonatsolin turvallisuusprofiilia aikuisilla.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 2 %) olivat alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (2,6 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (3,5 %) ja ihottuma (2,6 %).

Haittavaikutustaulukko

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

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

Veri ja imukudos	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio
Harvinaiset:	yliherkkyyssreaktio
Umpieritys	
Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia
Melko harvinaiset:	hyperglykemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
Hermosto	
Yleiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
Melko harvinaiset:	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
Harvinaiset:	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtäminen

Silmät Melko harvinaiset: Harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus kaksoiskuvat, skotooma
Kuulo ja tasapainoelin Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
Sydän Melko harvinaiset: Harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä [§] , muutokset elektrokardiogrammissa [§] , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Verisuonisto Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	hypertensio hypotensio, tromboflebiitti, vaskuliitti keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Melko harvinaiset: Harvinaiset:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset: Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	pahoinvointi oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
Maksa ja sappi Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu) maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
Iho ja ihonalainen kudος Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset: Tuntematon:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma valoherkkyysreaktio [§]
Luusto, lihakset ja sidekudos Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinaiset: Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuukautishäiriöt kipu rinnassa

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	kuume, voimattomuus, uupumus
Melko harvinaiset:	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan tromboosi, limakalvotulehdus
Harvinaiset:	kielen turvotus, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

* Perustuvat haittavaikutuksiin, joita on havaittu oraalisuspension, enterotablettien, infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspension annettuna 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 α -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 tyypin 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 posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)

Tutkimus 5520 oli ei-vertaileva monikeskustutkimus, jossa arvioitiin posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, farmakokineettisiä ominaisuuksia, turvallisuutta ja siedettävyyttä.

Tutkimukseen 5520 otettiin mukaan yhteensä 279 tutkittavaa, joista 268 sai vähintään yhden annoksen posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta. Kohortissa 0 arvioitiin keskuslaskimoreittiä pitkin kerta-annoksena annetun posakonatsoli-infuusion siedettävyyttä.

Kohorttien 1 ja 2 potilasjoukkoon kuului potilaita, joilla oli akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä. Potilaat olivat saaneet hiljattain solunsalpaajia, ja heille oli jo kehittynyt tai todennäköisesti kehittyisi huomattava neutropenia. Kohorteissa 1 ja 2 arvioitiin kahta ryhmää, jotka saivat erilaista annostusta: 200 mg kahdesti vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa (kohortti 1) ja 300 mg kahdesti vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa (kohortti 2).

Kohortin 3 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 käänteishyljintäreaktion estoon tai hoitoon. Tämän tyyppisiä potilaita oli tutkittu aiemmin posakonatsolioraalisuspension keskeisissä vertailututkimuksissa. Kohorttien 1 ja 2 farmakokineettisten ja turvallisuutta koskevien tulosten perusteella kaikille kohortin 3 potilaille annettiin 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa.

Koko potilasjoukon keski-ikä oli 51 vuotta (ikäjakauma 18–82 vuotta), 95 % oli valkoihoisia, etninen tausta oli suurimmalla osalla potilaista muu kuin latinalaisamerikkalainen (92 %) ja 55 % oli miehiä. Tutkimuksessa hoidetuista potilaista tutkimukseen otettaessa 155 potilaalla (65 %) oli ensisijaisena sairautena akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä ja 82:lle (35 %) oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto.

Peräkkäiset farmakokineettiset näytteet otettiin 1. päivänä ja vakaan tilan aikana 14. päivänä kaikilta kohorttien 1 ja 2 potilailta ja 10. päivänä kohortin 3 potilaiden alaryhmältä. Nämä peräkkäiset farmakokineettiset analyysit osoittivat, että 94 %:lla potilaista, jotka saivat 300 mg:n annosta kerran vuorokaudessa, vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus (Cav) oli 500–2 500 ng/ml [posakonatsolin keskimääräinen pitoisuus (Cav) vakaan tilan aikana laskettiin kaavalla AUC/annosväli (24 tuntia)]. Tämä altistus valittiin posakonatsolioraalisuspensiosta saatujen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella. Annostusta 300 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus (Cav) oli 1 500 ng/ml.

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)

	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		
Populaatio	N	n (%)	N	n (%)	Ero* (95 %:n luottamusväli)
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 populaatiossa (FAS) päivänä 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
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 enterojauheella ja liuottimella, oraalisuspensiota varten, ja infuusiokonsentraatilla, liuosta varten, tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriisella potilaalla satunnaistamattomassa, avoimessa, sekventiaalisessa monikeskustutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin (tutkimus 097). Immuunipuutteiset pediatriiset potilaat, joilla oli tiedossa oleva tai odotettavissa oleva neutropenia, altistettiin posakonatsolille annoksella 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg tai 6,0 mg/kg vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1). Kaikki 115 potilasta saivat aluksi posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, vähintään 7 päivän ajan, ja 63 potilasta siirtyi käyttämään enterorjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Hoidon kokonaiskeston keskiarvo (posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten) kaikilla hoidetuilla potilailla oli 20,6 vuorokautta (ks. kohta 5.2).

Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdystä tutkimuksesta

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. 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 5 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 5. Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

	Posakonatsoli oraalisuspensionaan	Ulkopuolinen vertailuryhmä
Kokonaishoitovaste	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Hoidon onnistuminen lajikohtaisesti		
Kaikki vahvistettu mykologisesti <i>Aspergillus</i> -lajit 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-lajit

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 24:stä, joilla oli varmistettu tai epäilty fusarioosi, kun sitä annettiin oraalisuspensionaan 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 oraalisuspensionaan 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.

Koksididomykoosi

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 16:sta (lähtötilanteessa esiintyneet oireet ja löydökset parantuneet täydellisesti tai osittain hoidon päättyessä), kun sitä annettiin oraalisuspensionaan 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 käänneishyljintää. 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 %]) käänneishyljintä. 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) neutropeenilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen 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

¹ Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myeloinen 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 6 ja 7 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

Taulukko 6. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionä	Verrokki ^a	P-arvo
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen syvä sieni-infektio			
Hoitajakso^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
Ajallisesti määritelty jakso^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 ^d	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 7. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionä	Verrokki ^a
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen aspergilloosi		
Hoitajakso^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Ajallisesti määritelty jakso^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	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 analyysissä 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

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä on niukasti kokemuksia lapsipotilaiden hoidossa.

Kolme iältään 14–17-vuotiaasta 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 pediatrisilla potilailla. Posakonatsolin käyttöä näissä ikäryhmissä tukee näyttö aikuisilla tehdyistä asianmukaisista ja hyvin kontrolloiduista posakonatsolitutkimuksista sekä pediatrisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatu tieto farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta (ks. kohta 5.2). Pediatrisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu uusia turvallisuussignaaleja, jotka liittyisivät posakonatsolin käyttöön pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Noxafil-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden pediatristen 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).

Jakautuminen

Kun 300 mg:n annos posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta annettiin 90 minuutin aikana, posakonatsolin keskipitoisuus plasmassa oli infuusion päättyessä 3280 ng/ml (variaatiokerroin 74 %). Hoitoalueella (200–300 mg) posakonatsolin farmakokinetiikka on suorassa suhteessa annokseen kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Posakonatsolin jakautumistilavuus on 261 litraa, mikä osoittaa sen jakautuvan ekstravaskulaarisiin kudoksiin.

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

Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja. 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 % oraalisuspensionä annettusta radioaktiivisesti merkitystä posakonatsoliannoksesta.

Eliminaatio

Infuusiokonsentraattiliuoksena annettu 300 mg:n posakonatsoliannos eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) keskiarvo on 27 tuntia ja puhdistuman keskiarvo 7,3 l/h. Oraalisuspensionä annettun ^{14}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).

Kun posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta annettiin kerta-annoksena, posakonatsolin pitoisuus plasmassa suureni enemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 50–200 mg, sen sijaan annosalueella 200–300 mg havaittiin annoksesta riippuva pitoisuuden suureneminen.

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 8. 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)

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia (n = 3), jotka saatiin invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskeneessa tutkimuksessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Taulukossa 9 esitetään keskimääräiset farmakokineettiset parametrit, kun posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienterajauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten, annettiin toistuvina annoksina neutropeenisille pediatriksille potilaille, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen. Tutkimukseen otetut potilaat jaettiin kahteen ikäryhmään, ja he saivat posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, tai posakonatsolienterajauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten, annoksella 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1) (ks. kohta 5.1).

Taulukko 9. Yhteenveto vakaan tilan farmakokineettisten parametrien geometrisista keskiarvoista (geometrinen variaatiokerroin, %, % Geometric CV), kun pediatriksille potilaille, joille oli kehittynyt tai odotettiin kehittyvän neutropenia, annettiin toistuvina annoksina posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienterajauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten annoksella 6 mg/kg

Ikäryhmä	Annos- tyyppi	N	AUC_{0-24 h} (ng·h/ml)	C_{av}* (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	t_{max}† (h)	CL/F‡ (l/h)
2–< 7 vuotta	i.v.	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57– 1,83)	3,27 (49,3)
	jauhe suspensiota varten	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17– 7,92)	4,60 (35,2)
7–17 vuotta	i.v.	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33– 6,00)	4,76 (55,7)
	jauhe suspensiota varten	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00– 4,00)	8,39 (190,3)
i.v. = posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten; jauhe suspensiota varten = posakonatsolienterijauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; AUC _{0-24 h} = plasman lääkeainepitoisuus–aika -käyrän alle jäävä pinta-ala nollahetkestä 24 tuntiin; C _{max} = suurin havaittu pitoisuus; C _{min} = pienin havaittu pitoisuus plasmassa; t _{max} = suurimman havaitun pitoisuuden ajankohta; CL/F = näennäinen puhdistuma koko kehosta * C _{av} = pitoisuuksien keskiarvo suhteessa aikaan (eli AUC _{0-24 h} /24 h) † Mediaani (pienin arvo – suurin arvo) ‡ Puhdistuma (CL i.v.-valmisteelle ja CL/F jauheelle suspensiota varten)								

Kun populaatiofarmakineettisellä mallilla arvioitiin posakonatsolin farmakokinetiikkaa ja ennakoitiin altistusta pediatriisilla potilailla, posakonatsolin vakaan tilan keskipitoisuuden (C_{av}) altistustavoite oli noin 1 200 ng/ml ja noin 90 % potilaista saavutti C_{av}-arvon ≥ 500 ng/ml suositusannoksella posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja posakonatsolienterijauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Populaatiofarmakokineettistä mallia hyödyntäneissä simulaatioissa on ennustettu, että C_{av} on ≥ 500 ng/ml 90 %:lla pediatriisista potilaista, jotka painavat vähintään 40 kg, kun heille annetaan posakonatsolienteritabletteja aikuisten annoksena (300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja 300 mg kerran vuorokaudessa päivästä 2 alkaen).

Pediatriisilla potilailla toteutetun, posakonatsolia arvioineen populaatiofarmakokinetiikan analyysin tulokset viittaavat siihen, että iällä, sukupuolella, munuaisten vajaatoiminnalla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta posakonatsolin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, 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 (≥ 65 -vuotiailla); C_{av} kuitenkin suurenee 11 % hyvin iäkkäillä (≥ 80 -vuotiailla). Siksi on aiheellista seurata hyvin iäkkäiden potilaiden (≥ 80 -vuotiaiden) vointia tiiviisti haittatapahtumien varalta.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, farmakokinetiikka on samankaltainen nuorilla ja iäkkäillä tutkittavilla (≥ 65 -vuotiailla).

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

Etninen tausta

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, 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 m²) 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 m²) sairastavilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti (variaatiokerroin > 96 %) muihin munuaispotilaiden ryhmisiin (variaatiokerroin < 40 %) 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 hemodialyysissä. Lääkeainealtistuksen vaihtelevuuden vuoksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin uusien sieni-infektioiden varalta (ks. kohta 4.2).

Samanlaiset suositukset koskevat myös posakonatsoli-infuusiokonsentraattia. Posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla 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 posakonatsoli-infuusiokonsentraattia. Posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla 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 ≥ 3 kuukauden ajan annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli pienempi kuin terapeuttien 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 8,9 kertaa suurempi kuin infuusiona laskimoon annettujen 300 mg:n hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompenstaatiosta, kun systeeminen altistus oli 2,2 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 2,2 kertaa ja apinoilla 8,9 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

Apinoilla tehdyssä kuukauden kestäneessä toistuvien annosten tutkimuksessa havaittiin keuhkoveritulppia/-emboliaa, joiden ilmaantuvuus ei ollut riippuvainen annoksesta. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustomuutoksia 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 Luettelo apuaineista

Sulfobutyyllieetteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD)
Dinatriummetaatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

Ringerin laktaatti -infuusionestettä
5-prosenttista glukoosi- ja Ringerin laktaatti -infuusionestettä
4,2-prosenttista natriumbikarbonaatti-infuusionestettä

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Mikrobiologisista syistä käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste tulisi käyttää heti. Ellei liuosta käytetä heti, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa 2 °C–8 °C:ssa. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja alumiinisuljin, sisältää 16,7 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Noxafil-infuusiokonsentraatti, liuosta varten – käyttöohjeet

- Ota Noxafil-injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
 - Siirrä aseptisesti 16,7 ml posakonatsolia infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on yhteensopivaa laimenninta (katso alla oleva lista laimentimista) 150–283 ml riippuen tavoitellusta lopullisesta pitoisuudesta (vähintään 1 mg/ml ja enintään 2 mg/ml).
 - Anna keskuslaskimoreittiä pitkin, keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen keskuslaskimokatetrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa. Noxafil-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena.
 - Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatetrin kautta käyttäen tilavuutta, jolla saavutetaan noin 2 mg/ml laimennos. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa.
- Huom: Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi infuusiokohdan reaktioita, kun useita perifeerisiä infusioita annettiin samaan laskimoon (ks. kohta 4.8).**
- Noxafil on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan antaa infuusiona yhtäaikaan Noxafil-infuusion kanssa saman laskimoletkun (tai kanyylin) kautta:

Amikasiinisulfaatti
Kaspofungiini
Siprofloksasiini
Daptomysiini
Dobutamiinihydrokloridi
Famotidiini
Filgrastiimi
Gentamysiinisulfaatti

Hydromorfonihydrokloridi
Levofloksasiini
Loratsepaami
Meropeneemi
Mikafungiini
Morfiinisulfaatti
Noradrenaliinibitartraatti
Kaliumkloridi
Vankomysiinihydrokloridi

Valmisteita, joita ei ole mainittu edellä olevassa taulukossa, ei saa antaa yhtäikaa Noxafilin kanssa saman infuusioltkun (tai kanyylin) kautta.

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten havaitsemiseksi. Noxafil-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Värien vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteiden laatuun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan alla:

5-prosenttinen glukoosi-infuusioneste
0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste
0,45-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste
5-prosenttinen glukoosi- ja 0,45-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste
5-prosenttinen glukoosi- ja 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste
5-prosenttinen glukoosi- ja 20 mekv kaliumkloridi-infuusioneste

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/004 1 injektiopullo

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.10.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.8.2024

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