

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,75 g glukoosia per 5 ml suspensiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumbentsoaattia (E211) per 5 ml suspensiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,25 mg bentsyylialkoholia per 5 ml suspensiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 24,75 mg propyleeniglykolia (E1520) per 5 ml suspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen suspensio

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noxafil-oraalisuspensio on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 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.
- Kromblastomykoosi 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.
- Suunielun kandidiaasi: ensilinjan lääkkeenä potilaille, joiden sairaus on vakava tai joiden immuunipuolustus on heikentynyt, ja joilla paikalliseen hoitoon odotetaan olevan heikon vasteen.

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

Noxafil-oraalisuspensio on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville potilaille:

- 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.

Noxafil infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja Noxafil-enterotablettien käyttö invasiivisen aspergilloosin ensisijaisena hoitona: ks. valmisteyhteenveto.

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-oraalisuspension ja Noxafil-tablettien tai Noxafil enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ei-vaihdettavuus

Noxafil-oraalisuspensio on tarkoitettu vain aikuisille (≥ 18 -vuotiaille). Vähintään 2-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille pediatriisille potilaille on saatavilla toinen lääkemuoto (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten).

Oraalisuspensiota ei pidä käyttää vaihdellen tablettien kanssa eikä enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten kanssa, sillä näillä on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkeainepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääke muodolle annettuja erityisiä annostusohjeita.

Annostus

Noxafil on saatavana myös 100 mg enterotablettina, 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten ja 300 mg enterojauheena ja liuottimena, oraalisuspensiota varten. Noxafil-tableteilla saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla sekä ruoan kanssa että tyhjiin mahaan otettaessa. Tabletti on siis oraalisuspensiota suositeltavampi lääke muoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi.

Suosittelun annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos aikuisille käyttöaiheen mukaan

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto (katso kohta 5.2)
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	200 mg (5 ml) neljästi vuorokaudessa. Potilaat, jotka sietävät ruokaa tai ravintovalmisteita, voivat ottaa vaihtoehtoisesti 400 mg (10 ml) kahdesti vuorokaudessa aterian tai ravintovalmisteen yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Suunielun kandidiaasi	Aloitussuositus 200 mg (5 ml) kerran vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa 13 päivän ajan. Noxafil-annos annetaan aterian tai ravintovalmisteen (potilaille, jotka eivät voi syödä) yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen, jotta lääkkeen oraalinen imeytyminen parane ja taataan riittävä annos.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	200 mg (5 ml) kolme kertaa vuorokaudessa. Noxafil-annos annetaan aterian tai ravintovalmisteen (potilaille, jotka eivät voi syödä) yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen, jotta lääkkeen oraalinen imeytyminen parane ja taataan riittävä annos. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemioita 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 .

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

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Pediatrisille potilaille on saatavilla kaksi muuta suun kautta otettavaa lääkemuotoa: Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten ja Noxafil-tabletit.

Antotapa

Suun kautta

Oraalisuspensiota on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

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

Ristiyliherkkyystestä 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 posakonatsoliin hoidon 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 maksasairauteen 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 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 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 rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), flukloksasilliini, tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni), efavirensi ja simetidiini
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).

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.

Valoherkkyysoire

Posakonatsoli saattaa suurentaa valoherkkyysoireen riskiä. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle hoidon aikana ilman riittävää suojaa, kuten suojaavaa vaatekappausta ja aurinkosuojausvoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Glukoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,75 g glukoosia per 5 ml suspensiota. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

Natriumbentsoaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumbentsoattia (E211) per 5 ml suspensiota.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,25 mg bentsyylialkoholia per 5 ml suspensiota. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa anafylaktoidisia reaktioita.

Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 24,75 mg propyleeniglykolia (E1520) per 5 ml suspensiota.

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 jne.) 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).

Efavirentsi

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

Fosamprenaviiri

Fosamprenaviiriin 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. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, primidonin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät

Posakonatsolin pitoisuudet plasmassa ($C_{\max}$ ja AUC) pienenevät 39 %, kun sitä annettiin yhtäaikaan simetidiinin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa, mikä johtui mahdollisesti vähentyneen mahahaponerityksen aiheuttamasta posakonatsolin heikentyneestä imeytymisestä. Posakonatsolin ja H₂-salpaajien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan. Vastaavasti 400 mg posakonatsolin ja esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa) samanaikainen käyttö pienensi keskimääräistä $C_{\max}$ -arvoa 46 % ja AUC-arvoa 32 % verrattuna 400 mg posakonatsoliin yksinään. Posakonatsolin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan.

Ruoka

Ruoka lisää posakonatsolin imeytymistä merkittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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, ellei posakonatsolia annostella ehdottoman yhdenmukaisesti ruoan yhteydessä, koska ruoka vaikuttaa selvästi posakonatsolin kokonaispitoisuuteen (ks. kohta 5.2).

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 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 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

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 verenkuva ja suurentuneisiin rifabutiinipitoisuuksiin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seurantaa 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 potilaille 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 posakonatsolihoitoon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudskoepaloja.

Siklosporiini

Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia oraalisuspensionona 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 leukoencefalopatia-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 posakonatsolihoitoon 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 posakonatsolihoitoon 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 posakonatsolihoidon 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 posakonatsolihoidon 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 suun kautta (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 yhtäaikaa posakonatsolin kanssa. Kalsiuminestäjien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Digoksiini

Muiden atsoliinien 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 posakonatsolihoidon 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 valmisteyhteenvedo.

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

Posakonatsoliilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 180 mg/kg (1,7 kertaa annostus 400 mg kahdesti vuorokaudessa laskettuna vakaan tilan plasmapitoisuuksien perusteella terveillä vapaaehtoisilla) tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 45 mg/kg (2,2 kertaa annostus 400 mg kahdesti vuorokaudessa). 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

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta on arvioitu > 2400 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaoloaikana saaduista kokemuksista. Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume ja kohonnut bilirubiiniarvo.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyyssluokkia: 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. Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai valmisteiden markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan*

Veri ja imukudos Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	neutropenia trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
Immuunijärjestelmä Melko harvinaiset: Harvinaiset:	allerginen reaktio yliherkkyyssreaktio
Umpieritys Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleiset: Melko harvinaiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia hyperglykemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt Melko harvinaiset: Harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt psykoottinen häiriö, depressio
Hermosto Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen
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, 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 kudos Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset: Tuntematon:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma valoherkkyyssreaktio [§]
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
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuume, voimattomuus, uupumus turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus 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

Posakonatsolioraalisuspension 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionaannetun 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 substituuutioiden muodostaminen kohdeproteiiniin CYP51.

Herkkyystestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevan MIC-arvon (pienin bakteerien kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit posakonatsolille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan väliset yhteydet

Lääkeaineen kokonaisaltistuksen ja pienimmän estävän pitoisuuden välisen suhteen (AUC/MIC) havaittiin korreloivan kliinisen hoitotuloksen kanssa. *Aspergillus*-infektioissa kriittinen suhdeluku oli ~ 200. Jos potilaalla on *Aspergillus*-infektio, on erityisen tärkeää pyrkiä varmistamaan, että maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2, suositeltu annostus ja ruoan vaikutus imeytymiseen).

Kliiniset kokemukset

Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

Invasiivinen aspergilloosi

Ei-vertailevassa tutkimuksessa (tutkimus 0041) posakonatsolioraalisuspensiota annettiin 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 retrospektiivisesta 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 3 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 3. Posakonatsolioraalisuspension kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

	Posakonatsoli- oraalisuspensio	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

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

Posakonatsolioraalisuspensiohoito osoittautui tulokselliseksi 9 potilaalla 11:stä, kun sitä annettiin 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.

¹ Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

Koksidiodomykoosi

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

Atsoleille herkän suunielun kandidiaasin (OPC) hoito

Satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija), kontrolloitu tutkimus tehtiin HIV-potilailla, joilla oli atsoleille herkkä suunielun kandidiaasi (suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli alkutilanteessa eristetty *C. albicans*). Ensisijainen tehoon liittyvä muuttuja oli kliinisesti onnistunut hoito (määritelty parantumiseksi tai taudin helpottamiseksi) 14 päivän hoidon jälkeen. Potilaat saivat joko posakonatsoli- tai flukonatsoli-oraalisuspensiota (sekä posakonatsolin että flukonatsolin annos oli 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 100 mg kerran vuorokaudessa 13 päivän ajan.)

Kliiniset hoitovasteet yllä mainitussa tutkimuksessa on esitetty alla taulukossa 4. Posakonatsolin kliinisesti onnistunut hoito osoittautui samanarvoiseksi (non-inferior) flukonatsolin kanssa 14. päivänä sekä 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 4. Kliinisesti onnistunut hoito suunielun kandidiaasissa

Päätetapahtuma	Posakonatsoli	Flukonatsoli
Kliinisesti onnistunut hoito 14. päivänä	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Kliinisesti onnistunut hoito 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Kliinisesti onnistuneen hoidon asteeksi määriteltiin niiden potilaiden määrä, joka oli saavuttanut kliinisen vasteen (täydellinen tai osittainen paraneminen) jaettuna kaikkien analysoitujen potilaiden määrällä.

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 käänteishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määritti 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 %]) käänteishyljintä. 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 flukonatsoli-suspensioon (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 määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitojakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myeloinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmissa profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 5 ja 6 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

Taulukko 5. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli- oraalisuspensio	Verrokki ^a	P-arvo
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen IFI			
Hoitojakso^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 6. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli- oraalisuspensio	Verrokki ^a
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen Aspergilloosi		
Hoitojakso^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 merkitsevästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloönjäämisessä 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 merkitsevästi vähemmän POS-ryhmässä (4/301) verrattuna FLU-ryhmään (12/299; $P=0,0413$).

Pediatriset potilaat

Mitään posakonatsolioraalisuspension annosta ei voida suositella pediatriksille potilaille.

Posakonatsolin muiden lääkemuuotojen (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten) turvallisuus ja teho on kuitenkin varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatriksilla potilailla. Lisätiedot, ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot.

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 posakonatsolioidon aikana (400 mg kahdesti vuorokaudessa rasvaisten aterioiden yhteydessä). QTc-aikojen (Fridericia-korjaus) keskiarvossa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Posakonatsolin imeytymisen $t_{\max}$ -mediaani on ~ 3 tuntia (ruokailleet potilaat). Posakonatsolin farmakokinetiikka on lineaarinen enintään 800 mg:n kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen, kun se otetaan runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Kokonaisaltistuksen ei havaittu enää suurenevan, kun potilaille ja terveille tutkimushenkilöille annettiin yli 800 mg:n vuorokausiannoksia. Kun annokset otettiin tyhjään mahaan, AUC-arvo suureni yli 200 mg:n annoksia käytettäessä vähemmän kuin suorassa suhteessa annokseen. Paastonneilla terveillä tutkimushenkilöillä posakonatsolin kokonaispitoisuus suureni 2,6-kertaiseksi, kun kokonaisvuorokausiannos (800 mg) annettiin 200 mg:n annoksina neljästi vuorokaudessa, verrattuna annostukseen 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun annoksen imeytymiseen terveillä tutkimushenkilöillä

Posakonatsolin imeytyminen parani merkittävästi, kun 400 mg posakonatsolia (kerran vuorokaudessa) annettiin rasvaisen aterian (~ 50 grammaa rasvaa) yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen, $C_{\max}$ -arvo suureni noin 330 % ja AUC-arvo noin 360 %, verrattuna posakonatsolin antoon ennen ateriaa. Posakonatsolin AUC-arvo on 4 kertaa suurempi, kun se annetaan rasvaisen aterian (~ 50 grammaa rasvaa) kanssa ja noin 2,6 kertaa suurempi, kun se annetaan rasvattoman aterian tai ravintovalmisteen (14 grammaa rasvaa) kanssa, kuin jos se annetaan tyhjään mahaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Jakautuminen

Posakonatsoli imeytyy ja eliminoituu hitaasti, sen laskettu jakautumistilavuus on suuri (1774 litraa) ja se 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

Posakonatsoli eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisaikan ($t_{1/2}$) keskiarvo on 35 tuntia (20–66 tuntia). ^{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). Vakaa tila saavutetaan 7–10 vuorokauden toistuvan annostelun jälkeen.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Lapset (< 18-vuotiaat)

Kun 12-lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia 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). Vastaavasti profylaksia-tutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus (C_{av}) oli kymmenellä nuorella (13–17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiailla). Tutkimuksessa, jossa 136 neutropeenista pediatriasta potilasta iältään 11 kuukautta–17 vuotta sai posakonatsolioraalisuspensiota enintään 18 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, noin 50 %

saavutti ennalta määritetyn tavoitteen (7. päivänä vakaan tilan keskipitoisuus 500 ng/ml–2500 ng/ml). Yleensä altistus näytti olevan suurempi vanhemmilla potilailla (7–18-vuotiaat) kuin nuoremmilla (2–7-vuotiaat).

Sukupuoli

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä (24 henkilöä, yli 65-vuotiaita) havaittiin suurentuneita $C_{\max}$ - (26 %) ja AUC-arvoja (29 %) nuorempiin (24 henkilöä, 18–45-vuotiaita) verrattuna. Kliinisissä tehoa selvittävissä tutkimuksissa posakonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli kuitenkin samanlainen.

Etninen tausta

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 oraalispensionaan annetun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) 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 hemodialyysissä.

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 oraalispensionaan 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 ($t_{1/2}$) pitenee 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.

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 terapeuttisten annosten aikaansaama

altistus ihmisillä. Samaa löydöstä ei saatu, kun hoitoa annettiin apinoille vuoden ajan. Koirilla ja apinoilla tehdyssä 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 systeeminen altistus oli 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoitua, kun systeeminen altistus oli 1,4 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 1,4 kertaa ja apinoilla 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Simetikoni
Natriumbentsoaatti (E211)
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Glyseroli
Ksantaanikumi
Nestemäinen glukoosi
Titaanidioksidi (E171)
Keinotekoinen kirsikka-aromi, joka sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia (E1520)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: 4 viikkoa

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

105 ml oraalisuspensiota pullossa (kellertävää tyypin IV lasia), jossa on muovinen turvakorkki (polypropeenä) ja mittalusikka (polystyreeniä) 2 annokselle: 2,5 ml ja 5 ml.

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/1/05/320/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.6.2025

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