

## 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 (sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriininatiumina (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 ja vähintään 2-vuotiaille pediatrialle potilaille seuraavien syvien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi.
- 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 lievity, kun tehokasta sienilääkitystä on jatkettu terapeuttisilla hoitoannoksilla vähintään 7 vuorokautta.

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

### 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

Muita lääkemuoja on saatavilla suun kautta annostelua varten. Siirtymistä suun kautta otettavaan lääkemuojaan suositellaan heti, kun potilaan tila sallii (ks. kohta 4.4).

Suosittelut annokset on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos ja hoidon kesto</b>
Invasiivisen aspergilloosin hoito	<p><b>Aikuiset:</b> Kyllästysannoksena 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 6–12 viikkoa. Siirtyminen laskimoon annostelusta suun kautta annosteluun tai päinvastoin on hyväksyttävää, kun se on kliinisesti aiheellista.</p> <p><b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat:</b> Kyllästysannoksena 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 6–12 viikkoa. Siirtyminen laskimoon annostelusta suun kautta annosteluun tai päinvastoin on hyväksyttävää, kun se on kliinisesti aiheellista.</p>
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	<p><b>Aikuiset:</b> Kyllästysannoksena 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.</p>
	<p><b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat:</b> 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.</p>
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	<p><b>Aikuiset:</b> Kyllästysannoksena 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 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<sup>3</sup>.</p>

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto
	<p><b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriset potilaat:</b>  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<sup>3</sup>.</p>

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), apuaine sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriinatriumin (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-infuusiokonsentraattia, 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.

#### Antotapa

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-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 infuusiokohdan reaktioiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen antamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyys

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

##### Maksaan ja sappeen liittyvät häiriöt

Maksareaktioita (esim. lievä tai kohtalainen ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu posakonatsolihoitoon aikana. Maksan toimintakokeiden kohonneet arvot korjautuivat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen, ja joissakin tapauksissa arvot normalisoituivat, vaikka hoitoa jatkettiin. Vakavampia kuolemaan johtaneita maksareaktioita raportoitiin harvoin (ks. kohta 4.8).

##### *Maksan toiminnan seuraaminen*

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen posakonatsolihoitoon aloittamista ja hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja posakonatsolihoitoon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Posakonatsolihoitoon lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairauteen kehittymiseen.

Posakonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, johtuen mahdollisesta lääkeaineen suuremmasta pitoisuudesta plasmassa (ks. kohta 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).

##### Pidentynyt QTc-aika

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

- Synnynnäinen tai hankittu pitkä QTc-aika
- Sydänlihassairaus, varsinkin jos siihen liittyy sydämen vajaatoiminta
- Sinusbradykardia
- Entuudestaan rytmihäiriöitä
- Muita samanaikaisia 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.

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-entsyymin 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 vaihtoehtoista 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 antikongulsantit (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni) ja efavirentsi

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).

### Tromboemboliset tapahtumat

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

### Valoherkkyysoireyhtymä

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää 462 mg (20 mmol) natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 23 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisannosta.

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

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 injektio-pullo.

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

Seuraavat tiedot perustuvat posakonatsolioraaliluspensiosta tai varhaisesta tablettimuodosta saatuihin tutkimustuloksiin. Kaikkien posakonatsolioraaliluspensioon 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.

#### *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).

#### *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.

#### *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 pienemiseen 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 oraalisisuspensionä 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.

#### 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.

#### *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 kärkien takykardiaan (ks. kohta 4.3).

#### *Torajyväalkaloidit*

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

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

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

#### *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).

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistusta (AUC-arvo) laskimoon annetulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsolioraalisuspension toistuva anto (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annetun 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 oraalisuspensiona 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annetun 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 oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annetun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin. Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.4), sekä ks. kyseisten CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien valmisteyhteenvetot.

#### *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 vaihtoehtoista 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 seurantaa suositellaan.

### *Sirolimuusi*

Posakonatsolioraalisen suspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoidon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoidon päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoidon aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeuttiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoidon 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 oraalisen suspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoenkefalopatia-tapaukseen. Kun posakonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia saaville potilaille, siklosporiinin annosta pitää pienentää (esim. noin kolmeen neljäsosaan nykyisestä annoksesta). Sen jälkeen siklosporiinin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön ajan sekä posakonatsolihoidon päättyessä ja siklosporiiniannosta on muutettava tarpeen mukaan.

### *Takrolimuusi*

Posakonatsoli suurensi takrolimuusin (0,05 mg/kg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa 121 % ja AUC-arvoa 358 %. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoidon 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. Oraalisen suspensionan 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). Oraalisen suspensionan annettun posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä 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.

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

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

### *Digoksiini*

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

### *Sulfonyyliureat*

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

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

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

### 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 aikuisilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, joissa on käytetty oraalisuspensiota, laskimoon annettavaa valmistetta ja tabletteja, sekä pediatrisilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin, joissa on käytetty laskimoon annettavaa valmistetta, tabletteja sekä jauhetta suspensiota varten.

Potilailla, jotka saivat posakonatsoli-infuusiokonsentraattia liuosta varten, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli (9 %), pahoinvointi (8 %), ihottuma (6 %), hypokalemia (5 %) ja oksentelu (5 %).

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

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, jotka johtivat posakonatsoli-infuusiokonsentraatin (liuosta varten; 300 mg kerran vuorokaudessa) käytön keskeyttämiseen, olivat ihottuma (2 %), keuhkojen mykoosi (2 %) ja AML (1 %).

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

**Taulukko 2.** Haittavaikutukset\*

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	neutropenia	Yleinen
	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti	Melko harvinainen
	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	allerginen reaktio	Melko harvinainen
	yliherkkyysreaktio	Harvinainen
<b>Umpieritys</b>	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi	Harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia	Yleinen
	hyperglykemia, hypoglykemia	Melko harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt	Melko harvinainen
	psykoottinen häiriö, depressio	Harvinainen
<b>Hermosto</b>	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö	Yleinen
	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus	Melko harvinainen
	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen	Harvinainen
<b>Silmät</b>	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus	Melko harvinainen
	kaksoiskuvat, skotooma	Harvinainen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	kuulon heikkeneminen	Harvinainen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
<b>Sydän</b>	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>§</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>§</sup> , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia	Melko harvinainen
	torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	hypertensio	Yleinen
	hypotensio, tromboflebiitti, vaskuliitti	Melko harvinainen
	keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi	Harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys	Melko harvinainen
	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus	Harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	pahoinvointi	Hyvin yleinen
	oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat	Yleinen
	haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus	Melko harvinainen
	maha-suolikanavan verenvuoto, ileus	Harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu)	Yleinen
	maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö	Melko harvinainen
	maksan vajaatoiminta <sup>§</sup> , kolestaattinen maksatulehdus, heptosplenomegalia, maksan aristus, asterixis	Harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	ihottuma, kutina	Yleinen
	suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma	Harvinainen
	valoherkkyyssreaktio <sup>§</sup>	Tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu	Melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen	Melko harvinainen
	munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus	Harvinainen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	kuukautishäiriöt	Melko harvinainen
	kipu rinnassa	Harvinainen
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	kuume, voimattomuus, uupumus	Yleinen
	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan tromboosi, limakalvotulehdus	Melko harvinainen
	kielen turvotus, kasvojen turvotus	Harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset	Melko harvinainen

\* Perustuvat haittavaikutuksiin, joita on havaittu oraalisen suspension, enterotablettien, infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja enterojauheen ja liuotuksen, oraalisen suspensiota varten, käytön aikana.

<sup>§</sup> Ks. kohta 4.4.

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Maksa ja sappi*

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

#### *Pidentynyt QTc-aika*

QTc-ajan pidentymistä on raportoitu posakonatsolin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Posakonatsolin laskimoon annostelun aikana raportoitiin infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus ja infuusiokohdan tromboosi (katso kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin (liuosta varten), posakonatsolienterotablettien ja posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen (oraalisuspensiota varten) turvallisuutta on arvioitu 31 pediatrisella potilaalla, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla oli todettu mahdollinen, todennäköinen tai varmistettu invasiivinen aspergilloosi. Posakonatsolin turvallisuusprofiili invasiivista aspergilloosia sairastavilla pediatrisilla potilailla vastasi posakonatsolin tunnettua turvallisuusprofiilia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin annostus oli enintään 1 600 mg/vrk, haittavaikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä haittavaikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsolioraalisuspensiota 1 200 mg kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Tutkija ei havainnut haittavaikutuksia.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 $\alpha$ -demetylaasientsyymiä (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.

## EKG-arviointi

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

## Herkkyytestauksen 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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## Kliininen teho ja turvallisuus

*Tutkimus 5520 (posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla tehty täydentävä tutkimus [bridging study])*  
Tämä tutkimus 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 keskuslaskimoreittia 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 posakonatsolioraalikuspuun 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 ( $C_{avg}$ ) oli 500 – 2 500 ng/ml [posakonatsolin keskimääräinen pitoisuus ( $C_{avg}$ ) vakaan tilan aikana laskettiin kaavalla AUC/annosväli (24 tuntia)]. Tämä altistus valittiin posakonatsolioraalisuuspensiosta saatujen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella. Annostusta 300 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{avg}$ ) oli 1 500 ng/ml.

#### *Tutkimus PN069 (primaarin invasiivisen aspergilloosin hoito)*

Laskimoon tai suun kautta (tabletteina) annetun posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa invasiivista aspergilloosia sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vorikonatsolilla kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus PN069) 575 potilaalla, joilla oli varmistettu, todennäköinen tai mahdollinen syvä sieni-infektio EORTC:n/MSG:n kriteerien mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista*

##### Invasiivinen aspergilloosi

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä. 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.** Oraalisuspensiona annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

#### Fusarium-lajit

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

#### Kromoblastomykoosi/mysetooma

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

#### Koksidoidomykoosi

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

#### Tutkimukset C/198-316 ja P01899 (syvien sieni-infektioiden (IFI) profylaksia)

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 kääntheishyljintää. 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 %]) kääntheishyljintä. 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 flukonatsoliususpensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropenisilla 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

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

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

Molemmista 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 oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>	P-arvo
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen syvä sieni-infektio</b>			
<b>Hoitajakso<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0.0740

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

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

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

c: Tutkimuksessa 1899 tämä oli 100 päivän pituinen ajanjakso alkaen satunnaistamisesta, tutkimuksessa 316 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 oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen aspergilloosi</b>		
<b>Hoitajakso<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

c: Tutkimuksessa 1899 tämä oli 100 päivän pituinen ajanjakso alkaen satunnaistamisesta, tutkimuksessa 316 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 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 merkitsevästi vähemmän POS-ryhmässä (4/301) verrattuna FLU-ryhmään (12/299; P = 0,0413).

## Pediatriset potilaat

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta on arvioitu 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla satunnaistamattomassa, avoimessa, sekventiaalisessa monikeskustutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin (tutkimus 097). Immuunipuutteiset pediatriset 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).

Tutkimus PN104 oli avoin tutkimus, johon otettiin 31 pediatrista potilasta. Heillä oli mahdollinen, todennäköinen tai varmistettu invasiivinen aspergilloosi (EORTC:n/MSG:n määritelmän perusteella), ja 9:llä heistä oli todennäköinen vai varmistettu invasiivinen aspergilloosi. Osallistujat jaettiin kahteen ikäryhmään. Iän mediaani ikäkohortissa 1 (n = 14) oli 8,0 vuotta (2–11 vuotta) ja ikäkohortissa 2 (n = 17) puolestaan 14,0 vuotta (12–17 vuotta).

Kaikki osallistujat saivat aluksi laskimoon annettavaa valmistetta annoksella 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sitten kerran vuorokaudessa. Kun valmistetta oli annettu kerran vuorokaudessa 7 peräkkäisenä päivänä, osallistujien hoidossa voitiin siirtyä tabletteihin (jos potilaan paino oli > 40 kg, 300 mg kerran vuorokaudessa) tai jauheeseen oraalisuspensiota varten (painoluokan mukainen annostus potilailla, joiden paino oli ≤ 40 kg) niin, että hoidon kesto oli enintään 12 viikkoa. 12 potilasta siirtyi käyttämään posakonatsolitabletteja, ja 10 potilasta siirtyi käyttämään posakonatsolienterorjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Hoidon kokonaiskeston mediaani (vaihteluväli) oli 49 päivää (2–88 päivää).

Toissijaisia tehoon liittyviä päätetapahtumia olivat kliininen kokonaisvaste (osittainen tai täydellinen vaste) viikkoon 6 ja viikkoon 12 mennessä (koko analyysijoukon populaatio [FAS], n = 31) ja invasiivisen aspergilloosin uusiutuminen 28 päivän kuluessa hoidon jälkeen (vasteen saavuttaneiden populaatio, n = 25). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat suotuisan kliinisen kokonaisvasteen, oli viikon 6 kohdalla 67,7 % (95 %:n luottamusväli 48,6, 83,3) ja viikon 12 kohdalla 77,4 % (95 %:n luottamusväli 58,9, 90,4). Vasteen saavuttaneiden populaatiossa ei todettu yhtään uusiutumistapausta 28 päivän kuluessa hoidon jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä syvien sieni-infektioiden hoidossa ja estohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Kun 300 mg:n annos posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta annettiin 90 minuutin aikana, posakonatsolin keskipitoisuus plasmassa oli infuusion päättyessä 3 280 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 ekstravaskulaariin 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 puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo on 27 tuntia ja puhdistuman keskiarvo 7,3 l/h. Oraalisuspensionä annettun  $^{14}\text{C}$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta) ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 6. päivään mennessä, kun annos on 300 mg (1. päivänä kaksi kertaa vuorokaudessa kyllästysannoksena, sen jälkeen kerran vuorokaudessa).

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)

<b>Hoito-ohjelma</b>	<b>Populaatio</b>	<b><math>C_{\text{avg}}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{\text{min}}</math> (ng/ml)</b>
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.

### *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  $C_{\text{avg}}$  on yleensä samaa luokkaa nuorilla ja iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiailla);  $C_{\text{avg}}$  kuitenkin suurenee 11 % hyvin iäkkäillä ( $\geq 80$ -vuotiailla). Siksi on aiheellista seurata hyvin iäkkäiden potilaiden ( $\geq 80$ -vuotiaiden) vointia tiiviisti haittatapahtumien varalta.

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

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

#### *Etninen tausta*

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,  $C_{avg}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on  $< 50$  kg,  $C_{avg}$  suurenee 19 %.

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensionaan annetun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $n = 6$ ,  $CL_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti (variaatiokerroin  $> 96$  %) muihin munuaispotilaiden ryhmiin (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.

#### Pediatriset potilaat

Taulukossa 9 esitetään tutkimuksen 097 perusteella määritetyt keskimääräiset farmakokineettiset parametrit, kun posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienterajauhetta ja

liuotinta, oraalisuspensiota varten, annettiin toistuvina annoksina neutropeenisille pediatriisille 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.** Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin [% geometrinen CV])

Ikäryhmä	Annos- tyyppi	N	AUC <sub>0-24 h</sub> (ng·h/ml)	C <sub>avg</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>†</sup> (h)	CL/F <sup>‡</sup> (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 = posakonatsolienterajauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; AUC<sub>0-24 h</sub> = plasman lääkeainepitoisuus–aika -käyrän alle jäävä pinta-ala nolлахetkestä 24 tuntiin; \* C<sub>avg</sub> = pitoisuuksien keskiarvo suhteessa aikaan (eli AUC<sub>0-24 h</sub>/24 h); C<sub>max</sub> = suurin havaittu pitoisuus; C<sub>min</sub> = pienin havaittu pitoisuus plasmassa; t<sub>max</sub> = suurimman havaitun pitoisuuden ajankohta; CL/F = näennäinen puhdistuma koko kehosta  
<sup>†</sup> Mediaani (pienin arvo – suurin arvo)  
<sup>‡</sup> 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<sub>avg</sub>) altistustavoite oli noin 1 200 ng/ml ja noin 90 % potilaista saavutti C<sub>avg</sub>-arvon ≥ 500 ng/ml suositusannoksella posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja posakonatsolienterajauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Populaatiofarmakineettistä mallia hyödyntäneissä simulaatioissa on ennustettu, että C<sub>avg</sub> on ≥ 500 ng/ml 90 %-lla pediatriisista potilaista, jotka painavat vähintään 40 kg, kun heille annetaan posakonatsolienteratabletteja aikuisten annoksena (300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja 300 mg kerran vuorokaudessa päivästä 2 alkaen).

Oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu lapsipotilailla. Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia oraalisuspensionaan 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, jäännöspitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18–64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Alle 8-vuotiaista lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Vastaavasti profylaksiatutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus (C<sub>avg</sub>) oli kymmenellä nuorella (13–17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (vähintään 18-vuotiaalla).

**Taulukossa 10** esitetään tutkimukseen 104 perustuvat, populaatiofarmakokinetiikan mallilla määritetyt parametrien keskiarvot, kun posakonatsolitabletteja, posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienterajauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten, annettiin toistuvina annoksina pediatriisille potilaille, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla oli invasiivinen aspergilloosi. Mukaan otetut potilaat jaettiin kahteen ikäryhmään (2 – < 12-vuotiaat ja 12 – < 18-vuotiaat). Ks. kohta 5.1.

**Taulukko 10:** Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien\* geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin [% geometrinen CV])

Ikäryhmä	Annostyyppi	N <sup>†</sup>	AUC <sub>0-24 h</sub> (ng·h/ml)	C <sub>avg</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	CL/F <sup>¶</sup> (l/h)
2 – < 12 vuotta ja ≤ 40 kg	i.v.	9	61 900 (49,8)	2 580 (49,8)	3 630 (30,8)	1 710 (82,2)	1,50 (1,25– 1,77)	2,56 (47,8)
	jauhe suspensiota varten	6	45 200 (30,2)	1 880 (30,2)	2 220 (26,5)	1 370 (41,8)	7,00 (6,40– 7,20)	3,25 (34,6)
12 – < 18 vuotta ja > 40 kg	i.v.	13	60 800 (35,6)	2 530 (35,6)	3 510 (26,8)	1 740 (48,5)	1,50 (1,30– 1,63)	4,41 (41,8)
	Tabletti	10	47 800 (52,7)	1 990 (52,7)	2 250 (48,3)	1 580 (62,6)	7,15 (6,70– 7,30)	6,27 (52,7)

i.v. = posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten; jauhe suspensiota varten = posakonatsolienterorjauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; tabletti = posakonatsolienterorjauhe; AUC<sub>0-24 h</sub> = plasman lääkepitoisuuksien ja ajan käyrän alle jäävä pinta-ala nolлахetkestä 24 tuntiin; C<sub>avg</sub> = pitoisuuksien keskiarvo suhteessa aikaan (eli AUC<sub>0-24 h</sub>/24 h); C<sub>max</sub> = suurin havaittu pitoisuus; C<sub>min</sub> = pienin havaittu pitoisuus; t<sub>max</sub> = suurimman havaitun pitoisuuden ajankohta; CL/F = näennäinen puhdistuma koko kehosta  
\*Parametrien estimaatit ilmoitetaan vain, jos N > 2 (tällöin on suljettu pois yksi potilas, jonka ikä oli ≥ 2 – < 12 vuotta ja joka sai tablettivalmistetta, ja 2 potilasta, joiden ikä oli ≥ 12 – < 18 vuotta ja jotka saivat jauhetta suspensiota varten)  
<sup>†</sup> Joiltakin potilailta kirjattiin 2 arvoa (toinen i.v.-valmistetta ja toinen suun kautta annettavaa valmistetta käytettäessä)  
<sup>§</sup> Mediaani (pienin arvo – suurin arvo)  
<sup>¶</sup> Puhdistuma (CL i.v.-valmisteele ja CL/F jauheelle suspensiota varten tai tabletille)

### 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 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 dekompensoitumisesta, 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

Sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD)

Dinatriummedetaatti

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 Kesto aika

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 bromobutyylimuovipulppu 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 infuusioita 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 yhtäaikaan Noxafilin kanssa saman infuusiioletkun (tai kanyylin) kautta.

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten havaitsemiseksi. Noxafil-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Värin vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen 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. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

EU/1/05/320/004      1 injektiopullo

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.9.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.3.2026

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