

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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.
- Kromoplastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.
- 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 lieydy, 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 lääkettä, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Noxafil-tablettien ja Noxafil-oraalisuspension ei-vaihdettavuus

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

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

Annostus

Noxafil on saatavana myös 100 mg enterotablettina ja 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten. Noxafil-tabletit on suositeltava lääkemudot plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi, ja niillä saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla.

Suosittelu annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos 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 perussairaudesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Suunielun kandidiaasi	Aloitusannos 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 leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm ³ .

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 maksasairaudesta 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

Noxafil-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

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

Maksatoksisuus

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

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

Maksan toiminnan seuraaminen

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

Pidentynyt QTc-aika

Joidenkin atsolien käyttöön on liittynyt QTc-ajan piteneminen. Noxafil-valmistetta ei pidä antaa yhtäaikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja ja joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Noxafil-valmisteen 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 posakonatsolihoiton aloittamista ja hoidon aikana.

Yhteisvaikutukset

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

Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

Vinkristiinitoksisuus

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

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

Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiinijohdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fentyoiini, 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.

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.

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

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

Fenytoiini

Fenytoiini (200 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin C_{max} -arvoa 41 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja fenytoiinin ja muiden vastaavien induktorien (esim. 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 yhtä aikaa 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 raskautuoliin (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 veren kuvan ja suurentuneisiin rifabutiinipitoisuuksiin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitin) huolellista seuranta suositellaan.

Sirolimuusi

Posakonatsolioraalisen suspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena) C_{\max} -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoitoon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoitoon päättyessä, ja

sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena 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 kudskoepaloja.

Siklosporiini

Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia oraalisuspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoenkefalopatia-tapaukseen. Kun posakonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia saaville potilaille, siklosporiinin annosta pitää pienentää (esim. noin kolmeen neljäsosaan nykyisestä annoksesta). Sen jälkeen siklosporiinin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön ajan sekä 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. Oraalisuspensiona annetun posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviirin C_{max} -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensiona annetun posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä henkilöillä suurensi atatsanaviirin C_{max} -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviirin ja ritonaviirin 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-entsyymin kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annetulle 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 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 annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

Digoksiini

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

Sulfonyyliureat

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

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Posakonatsolilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 180 mg/kg (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.

Posakonatsolitabletin turvallisuutta on arvioitu 336 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa. Tablettien turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin oraalisuspension.

Haittavaikutustaulukko

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

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

Veri ja imukudos	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio
Harvinaiset:	yliherkkyysoireyhtymä
Umpieritys	
Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä
Tuntematon:	pseudoaldosteronismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagneemia
Melko harvinaiset:	hyperglykemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
Hermosto	
Yleiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
Melko harvinaiset:	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
Harvinaiset:	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen
Silmät	
Melko harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus
Harvinaiset:	kaksoiskuvat, skotooma
Kuulo ja tasapainoelin	
Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
Sydän	
Melko harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä [§] , muutokset elektrokardiogrammissa [§] , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia
Harvinaiset:	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 kudος Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
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 ja infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisen suspension annettuna posakonatsolin annostus oli enintään 1600 mg/vrk, haittavaikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä haittavaikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsolioraalisen suspensiota 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 -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.

Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Raja-arvot

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

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

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

Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

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 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 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		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. niger</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.

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.

¹ Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

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 flukonatsoliosuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myeloiseen 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 myelooinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmista profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 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 merkittävästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloonjäämisessä osoitettiin, kun analyysissä otettiin huomioon kaikki kuolinsyyt (P= 0,0354) sekä syviin sieni-infektioihin liittyvät kuolemat (P = 0,0209).

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

Pediatriset potilaat

Kuusitoista iältään 8–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolioraalisuspensiota 800 mg/vrk syvien sieni-infektioiden hoitoa koskevassa tutkimuksessa (tutkimus 0041). Näistä 16 pediatrisesta potilaasta saatujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolioraalisuspensiota 600 mg/vrk syvien sieni-infektioiden estoon (tutkimukset 316 ja 1899). Turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen näillä alle 18-vuotiailla potilailla kuin aikuisilla. 10 pediatrisesta potilaasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella farmakokineettinen profiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa (tutkimus 03579), jossa 136 neutropeenista pediatria 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 [Cav] 500 ng/ml–2500 ng/ml) (ks. kohta 5.2).

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

EKG-arviointi

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 tyhjiin 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 ravintovalmisteeseen (14 grammaa rasvaa) kanssa, kuin jos se annetaan tyhjiin 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 puoliintumisajan ($t_{1/2}$) 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 (≥ 65-vuotiaat)

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

Etninen tausta

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

Paino

Tablettimuodosta tehty farmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että posakonatsolialtistus saattaa olla pienempi yli 120 kg painavilla potilailla. Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta. Suurempi plasman posakonatsolipitoisuus on todennäköisempi potilailla, joiden paino on alhainen (< 60 kg), ja heidän tilaansa on seurattava tarkoin haittatapahtumien varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensiona 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 oraalisuspensiona 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 lisämunuaisten toimintaa lamaavia vaikutuksia, kun lääkeaineltistus 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 systeeminen altistus oli 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoituksesta, 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 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: 4 viikkoa

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

105 ml oraalisuspensiota pullossa (kellertävää tyyppin IV lasia), jossa on muovinen turvakorkki (polypropeenia) 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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 100 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti)

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. 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.
- Kromoplastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.

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

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

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtävää 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 lääkettä, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhteenvedosta tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Noxafil-tablettien ja Noxafil-oraalisuspension ei-vaihdettavuus

Tablettia ja oraalisuspensiota ei pidä käyttää vaihdellen, sillä näillä kahdella lääkemuodolla on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkaineepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääkemuodolle annettuja erityisiä annostusohjeita.

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

Annostus

Noxafil on saatavana myös 40 mg/ml oraalisuspensiona ja 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten. Noxafil-tabletti on suositeltava lääkeumuoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi, ja sillä saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla.

Suosittelut annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos 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	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki annokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki annokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil pitää aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm 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

Noxafil-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Tablettimuotoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyvääkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Ristiylherkkyystä posakonatsolin ja muiden atsoliryhmän sienilääkkeiden välillä ei ole tietoja. Varovaisuutta on noudatettava, jos Noxafil-valmistetta määrätään potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoleille.

Maksatoksisuus

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

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

Maksan toiminnan seuraaminen

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

Pidentynyt QTc-aika

Joidenkin atsolien käyttöön on liittynyt QTc-ajan piteneminen. Noxafil-valmistetta ei pidä antaa yhtäaikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja ja joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Noxafil-valmisteen 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, anti-diureettisen 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).

Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fentyoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni) ja efavirensi

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

Pitoisuudet plasmassa

Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen ovat yleensä korkeammat kuin posakonatsolioraalisuusluspensiolla saavutetut pitoisuudet. Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla (ks. kohta 5.2). Posakonatsolitableteilla saavutettuihin korkeampiin pitoisuuksiin liittyvä turvallisuustieto on vielä vähäistä.

Maha-suolikanavan toimintahäiriö

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

Rifabutiini

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

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 samaa hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

Fosamprenaviiri

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

Fenytoiini

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

H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa.

Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Posakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä. Posakonatsolin ja CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö saattaa selvästi suurentaa CYP3A4-substraateille altistumista, kuten alla on kuvattu takrolimuusin, sirolimuusin, atatsanaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaan sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittavaikutuksia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa. Useat interaktiotutkimukset on tehty terveillä vapaaehtoisilla, jotka altistuvat suuremmalle posakonatsolin pitoisuudelle kuin samalla annoksella hoidetut potilaat. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraatteihin saattaa olla hieman vähäisempi potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla. Tämän vaikutuksen oletetaan vaihtelevan potilaiden välillä johtuen erilaisesta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraattien plasmapitoisuuksiin saattaa myös vaihdella samalla potilaalla.

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

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 posakonatsolihoidon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty raskauttamaan (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 veren kuvan ja suurentuneisiin rifabutiinipitoisuuksiin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seuranta suositellaan.

Sirolimuusi

Posakonatsoli oraalisuspension 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 oraalisuspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen 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 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 posakonatsolihoiton päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

HIV-proteaasi-inhibiittorit

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

Midatsolaami ja muut CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensionaan annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon 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 oraalisuspensionaan 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 oraalisuspensionaan 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 annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

Digoksiini

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

Sulfonyyliureat

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyssä tutkimuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

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

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Posakonatsolitabletit

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

Posakonatsolitabletin ja -oraalisuspension turvallisuus

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.

Posakonatsolitabletin turvallisuutta on arvioitu 336 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa. Tablettien turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin oraalisuspension.

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai valmisteen 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 yliherkkyysoireyhtymä
Umpieritys Harvinaiset: Tuntematon:	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 torsades 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:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys
Harvinaiset:	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset:	pahoinvointi
Yleiset:	oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus
Harvinaiset:	maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
Maksa ja sappi	
Yleiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu)
Melko harvinaiset:	maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö
Harvinaiset:	maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleiset:	ihottuma, kutina
Melko harvinaiset:	suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat
Harvinaiset:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen
Harvinaiset:	munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset:	kuukautishäiriöt
Harvinaiset:	kipu rinnassa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	kuume, voimattomuus, uupumus
Melko harvinaiset:	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus
Harvinaiset:	kielen turvotus, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

* Perustuvat hättävaiikutuksiin, joita on havaittu oraalisisuspension, enterotablettien ja infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

Tärkeimpien hättävaiikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Posakonatsolitablettien yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensiona annetun posakonatsolin annostus oli enintään 1600 mg/vrk, haittavaikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä haittavaikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsoli-oraalisuspensiota 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.

Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

Raja-arvot

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

- *Candida albicans*: S \leq 0,06 mg/l; R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S \leq 0,06 mg/l; R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S \leq 0,06 mg/l; R $>$ 0,06 mg/l

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

Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

Kliiniset kokemukset

Tiivistelmä posakonatsolitableteilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)

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

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

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

Taulukossa 3 on esitetty kvartiilianalyysinä vertailu lääkeainealtistuksesta (C_{av}) tabletteina ja oraalisen suspension annettujen terapeuttisten posakonatsoliannosten jälkeen. Posakonatsoliannostukset olivat tabletteina annettujen annosten jälkeen yleisesti suurempia kuin oraalisen suspension annettujen annosten jälkeen mutta osittain päällekkäisiä niiden kanssa.

Taulukko 3. Keskimääräisten pitoisuuksien (Cav) kvartiilianalyysit posakonatsolitableteilla ja -oraalisuspensiolla tehdyistä keskeisistä potilastutkimuksista

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

Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

Invasiivinen aspergilloosi

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensionona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä (tutkimus 0041). Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä 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 4 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 4. Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

Fusarium-lajit

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

Kromblastomykoosi/mysetooma

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

Koksidiodomykoosi

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

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

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

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi käänteishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitajaksolla (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 flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määrittä

² Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

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 oraalisuspensionona	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 oraalisuspensionona	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 merkittävästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloonjäämisessä osoitettiin, kun analyysissä otettiin huomioon kaikki kuolinsyyt (P= 0,0354) sekä syviin sieni-infektioihin liittyvät kuolemat (P = 0,0209).

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

Pediatriset potilaat

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei ole kokemuksia.

Kuusitoista iältään 8–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia oraalisuspensiona 800 mg/vrk syvien sieni-infektioiden hoitoa koskevassa tutkimuksessa. Näistä 16 pediatrisesta potilaasta saatujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia oraalisuspensiona 600 mg/vrk syvien sieni-infektioiden estoon (tutkimukset 316 ja 1899). Turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen näillä alle 18-vuotiailla potilailla kuin aikuisilla. 10 pediatrisesta potilaasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella farmakokineettinen profiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

EKG-arviointi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Imeytyminen

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

Kun terveille tutkittaville annettiin posakonatsolitabletteja 300 mg:n kerta-annoksena runsaasti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen, $AUC_{0-72\text{ h}}$ ja C_{max} olivat suuremmat kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen ($AUC_{0-72\text{ h}}$ 51 % ja C_{max} 16 %).

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Lapsset (< 18-vuotiaat)

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei ole kokemuksia.

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

Sukupuoli

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Iäkkäät potilaat

Posakonatsolitablettien farmakokinetiikka on nuorilla ja iäkkäillä potilailla samankaltainen. Hoidon yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Etninen tausta

Posakonatsolitablettien käytöstä ei ole riittävästi tietoja eri etnisten ryhmien hoidossa.

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

Paino

Tablettimuodosta tehty farmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että posakonatsolialtistus saattaa olla pienempi yli 120 kg painavilla potilailla. Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

Potilailla, erityisesti posakonatsolia veren tai luuytimen kantasolusiirron jälkeen saavilla, joiden paino on alhainen (< 60 kg), saavutetaan todennäköisemmin korkeammat plasman posakonatsolipitoisuudet, ja heidän tilaansa pitää seurata tarkoin haittavaikutusten varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensiona 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.

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustomuutoksia ja epämuodostumia, synnytyshäiriöitä, tiineysajan piteneemistä 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

Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Piidioksidi, hammaslääkintään
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin kuori

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 300 mg posakonatsolia.

Yksi ml sisältää 18 mg posakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 462 mg (20 mmol) natriumia.

Yksi injektioampulli sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä (sulfobutyylietteribeetasyklodekstriininaatriumina (SBECD)).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai keltainen neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, 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.

Ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhteenvedosta tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Suosittelun annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos käyttöaiheen mukaan

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto (ks. kohta 5.2)
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairaudesta, vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm ³ .

Noxafil annetaan keskuslaskimoreittiiä pitkin, joko keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin 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 laskimokatettrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.8 ja 6.6).

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), apuaine 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-infuusio-konsentraattia, 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

Noxafil-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Noxafil-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon sen prekliiniseen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Noxafil-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen käyttöä. Noxafil annetaan keskuslaskimoreittii pitkin, joko keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin 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 laskimokatettrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa infuusiokohdan reaktioiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yliherkkyys

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

Maksatoksisuus

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

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

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seuranta

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

Maksan toiminnan seuraaminen

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

Pidentynyt QTc-aika

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

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

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoitoa aloittamista ja hoidon aikana. Posakonatsolin maksimipitoisuuksien (C_{max}) keskiarvo plasmassa on infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saaneilla potilailla 4 kertaa suurempi kuin oraalisuspensiota saaneilla. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen voimistumista ei voida sulkea pois. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos posakonatsoli annetaan perifeerisesti, sillä suositeltu 30 minuutin infuusioaika voi suurentaa edelleen C_{max} -arvoa.

Yhteisvaikutukset

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

Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

Vinkristiinitoksisuus

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

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

Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fentyoiini, 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).

Pitoisuudet plasmassa

Kun posakonatsoli annetaan laskimoon infuusiokonsentraattina, liuosta varten, plasman lääkeainepitoisuudet ovat yleisesti suurempia kuin jos se annetaan oraalisuspensionona. Joillakin

potilailla posakonatsolin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua ajan myötä posakonatsolin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2). Toistaiseksi posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla, liuosta varten, saavutettavan suuremman lääkeainealtistuksen turvallisuudesta on vain vähän tietoja.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisten tapahtumien riskiä on pidetty mahdollisena käytettäessä posakonatsoli-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).

Natrium

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

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

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatin liuosta varten sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi.

Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Syklodekstriini

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä per injektiopullo.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

Rifabutiini

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

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

Fosamprenaviirin käyttö yhdessä posakonatsolin kanssa voi johtaa posakonatsolin pitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, tarkka seuranta sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta on suositeltavaa. Toistuva fosamprenaviirin annostelu (700 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 10 päivän ajan) alensi oraalilisuspensionä 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.

Fenytioini

Fenytioini (200 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin C_{\max} -arvoa 41 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja fenytioinin 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, atansaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaa sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittavaikutuksia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa.

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

Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, halofantriinin tai kinidiinin kanssa. Yhteiskäyttö saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien 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 (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoja sienilääkettä.

Rifabutiini

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

Siklosporiini

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

HIV-proteaasi-inhibiittorit

Koska HIV-proteaasi-inhibiittorit ovat CYP3A4-substraatteja, posakonatsolin voidaan olettaa suurentavan näiden retroviruslääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviiriin C_{\max} -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi 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 posakonatsolihoitoon yhteydessä.

Midatsolaami ja muut CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensionan annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon 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 annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

Digoksiini

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

Sulfonyyliureat

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

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

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

Noxafil-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, tutkittiin vain potilailla, joilla oli akuutti myeloinen leukemia (AML) tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), ja potilailla, joille oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja joilla oli käänteishyljintäreaktio tai sen riski. Pisin altistus oli infuusioliuosta käytettäessä lyhyempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Plasman lääkeainealtistus oli infuusioliuosta käytettäessä suurempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Haittavaikutusten suurempaa ilmaantuvuutta ei voida sulkea pois.

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Veri ja imukudos	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio

Harvinaiset:	yliherkkyysoireyhtymä
Umpieritys Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä
Tuntematon:	pseudoaldosteronismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia
Melko harvinaiset:	hyperglykemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt Melko harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
Hermosto Yleiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
Melko harvinaiset:	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
Harvinaiset:	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtäminen
Silmät Melko harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus
Harvinaiset:	kaksoiskuvat, skotooma
Kuulo ja tasapainoelin Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
Sydän Melko harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä [§] , muutokset elektrokardiogrammissa [§] , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia
Harvinaiset:	torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Verisuonisto Yleiset:	hypertensio
Melko harvinaiset:	hypotensio, tromboflebiitti, vaskuliitti
Harvinaiset:	keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Melko harvinaiset:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys
Harvinaiset:	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset:	pahoinvointi
Yleiset:	oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksaus, suun turvotus
Harvinaiset:	maha-suolikanavan verenvuoto, ileus

Maksa ja sappi Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu) maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
Iho ja ihonalainen kudος Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
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, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan tromboosi, limakalvotulehdus kielen turvotus, kasvojen turvotus
Tutkimukset Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

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

§ Ks. kohta 4.4.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Mikrobiologia

Posakonatsoli on todettu tehokkaaksi seuraavia mikrobeja vastaan *in vitro*: *Aspergillus*-lajit (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-lajit (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* sekä *Fusarium*-, *Rhizomucor*-, *Mucor*- ja *Rhizopus*-lajit. Mikrobiologisen tiedon perusteella posakonatsoli on tehokas *Rhizomucor*-, *Mucor*- ja *Rhizopus*-sukujen mikrobeja vastaan. Kliininen tutkimustieto on kuitenkin liian vähäistä, jotta voitaisiin arvioida posakonatsolin tehoa näihin kausaalisiin tekijöihin.

Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

Raja-arvot

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

- *Candida albicans*: S \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S \leq 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

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

Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

Kliiniset kokemukset

Tiivistelmä posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)

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

Tutkimukseen 5520 otettiin mukaan yhteensä 279 tutkittavaa, joista 268 sai vähintään yhden annoksen posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta. Kohortissa 0 arvioitiin 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 posakonatsolioraalisen suspension 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_{av}) oli 500–2500 ng/ml [posakonatsolin keskimääräinen pitoisuus (C_{av}) vakaan tilan aikana laskettiin kaavalla AUC/annosväli (24 tuntia)]. Tämä altistus valittiin posakonatsolioraalisen suspensiosta saatujen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella. Annostusta 300 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailta keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus (C_{av}) oli 1500 ng/ml.

Tiivistelmä posakonatsolioraalisen suspensiolla tehdyistä tutkimuksista

Invasiivinen aspergilloosi

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisen suspension 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 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. Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

Fusarium-lajit

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

Kromblastomykoosi/mysetooma

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

Koksidiodomykoosi

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

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

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

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi 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 hoitajaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai

³ Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) känteishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitojakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää 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 4 ja 5 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

Taulukko 4. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensiona	Verrokki ^a	P-arvo
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen syvä sieni-infektio			
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 5. Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensiona	Verrokki ^a
Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen aspergilloosi		
Hoitojakso^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^c	3/291 (1)	17/288 (6)
Ajallisesti määritelty jakso^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

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

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

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

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

Pediatriset potilaat

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä ei ole kokemuksia lapsipotilaiden hoidossa.

Kuusitoista iältään 8–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia oraalisuspensiona 800 mg/vrk syvien sieni-infektioiden hoitoa koskevassa tutkimuksessa. Näistä 16 pediatrisesta potilaasta saatujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia oraalisuspensiona 600 mg/vrk syvien sieni-infektioiden estoon (tutkimukset 316 ja 1899). Turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen näillä alle 18-vuotiailla potilailla kuin aikuisilla. 10 pediatrisesta potilaasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella farmakokineettinen profiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

EKG-arviointi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja. Suurin osa kiertävistä metaboliiteista on posakonatsolin glukuronidikonjugaatteja, ja oksidatiivisia (CYP450-järjestelmän kautta välittyviä) metaboliitteja esiintyy vain vähän. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien osuus on noin 17 % oraalisuspensiona annetusta 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. Oraalisuspensiona annetun ¹⁴C-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

Lapset (< 18-vuotiaat)

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä ei ole kokemuksia lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Sukupuoli

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Iäkkäät potilaat

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, farmakokinetiikka on nuorilla ja iäkkäillä potilailla samankaltainen. Hoidon yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Etninen tausta

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä ei ole riittävästi tietoja eri etnisten ryhmien hoidossa.

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

Paino

Tablettimuodosta tehty farmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että posakonatsolialtistus saattaa olla pienempi yli 120 kg painavilla potilailla. Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta. Suurempi plasman posakonatsolipitoisuus on todennäköisempi potilailla, joiden paino on alhainen (< 60 kg), ja heidän tilaansa on seurattava tarkoin haittatapahtumien varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ($n = 18$, $CL_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensiona annetun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($n = 6$, $CL_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti (variaatiokerroin > 96 %) muihin munuaispotilaiden 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 oraalisuspensiona suun kautta, jolloin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,3–1,6-kertainen verrattuna vastaaviin verrokkeihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Sitoutumattoman posakonatsolin pitoisuutta ei määritetty, joten ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että sitoutumattoman posakonatsolin pitoisuus suurenee enemmän kuin havaittu 60 %:n suureneminen AUC-arvossa kaiken kaikkiaan. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni noin 27 tunnista jopa ~43 tuntiin edellä mainituissa ryhmissä. Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen suuremman plasman lääkeainepitoisuuden vuoksi.

Samanlaiset suositukset koskevat myös posakonatsoli-infuusiokonsentraattia. Posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla ei kuitenkaan ole tehty spesifistä tutkimusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Koirilla havaittiin neuronaalista fosfolipidoosia, kun hoitoa jatkettiin ≥ 3 kuukauden ajan annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisillä. Samaa löydöstä ei saatu, kun hoitoa annettiin apinoille vuoden ajan. Koirilla ja apinoilla tehdyissä 12 kuukauden neurotoksisuustutkimuksissa ei havaittu keskus- eikä ääreishermoston toimintaan kohdistuneita vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli suurempi kuin terapeuttien 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 dekompensoituksesta, 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 suun kautta (4 vuorokauden iästä 9 kuukauden ikään). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Siksi posakonatsoli-infuusiokonsentraatin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD)
Dinatriumedetaatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

Ringerin laktaatti -infuusionestettä

5-prosenttista glukoosi- ja Ringerin laktaatti -infuusionestettä
--

4,2-prosenttista natriumbikarbonaatti-infuusionestettä
--

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on bromobutyylimuuttoluppa 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, keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin 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 laskimokatettrin kautta käyttäen tilavuutta, jolla saavutetaan noin 2 mg/ml laimennos. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa.
Huom: Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi infuusiokohdan reaktioita, kun useita perifeerisiä infusioita annettiin samaan laskimoon (ks. kohta 4.8).
- Noxafil on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Amikasiinisulfaatti
Kaspofungiini
Siprofloksasiini
Daptomysiini
Dobutamiinihydrokloridi
Famotidiini
Filgrastiimi
Gentamysiinisulfaatti

Hydromorfonihydrokloridi
Levofloksasiini
Loratsepaami
Meropeneemi
Mikafungiini
Morfiinisulfaatti
Noradrenaliinibitartraatti
Kaliumkloridi
Vankomysiinihydrokloridi

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/004 1 injektioipullo

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.10.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Cenexi HSC, 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Ranska

SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio
posakonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös nestemäistä glukoosia, natriumbentsoattia (E211), bentsyylialkoholia, propyleeniglykolia (E1520).
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota.
Mittalusikka

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noxafil-oraalisuspensio ja -tabletit EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Jäljelle jäänyt lääkevalmiste tulee hävittää neljän viikon kuluttua pullon avaamisesta.
Avaamispvm: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Noxafil

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio
posakonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös nestemäistä glukoosia, natriumbentsoattia (E211), bentsyylialkoholia, propyleeniglykolia (E1520).
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

105 ml
oraalisuspensio

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Jäljelle jäänyt lääkevalmiste tulee hävittää neljän viikon kuluttua pullon avaamisesta.
Avaamispyvm: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 100 mg enterotabletit
posakonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

24 enterotablettia
96 enterotablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noxafil-oraalisuspensio ja -tabletit EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

noxafil tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 100 mg enterotabletit
posakonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
posakonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg posakonatsolia.
Yksi ml sisältää 18 mg posakonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sulfobutyylietteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD), dinatriumedetaatti, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), injektionesteisiin käytettävä vesi. Sisältää runsaasti natriumia. Katso lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, laimentamisen jälkeen.
Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/004 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Noxafil 300 mg steriili konsentraatti
posakonatsoli
Laskimoon, laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Ks. pakkausseloste

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio posakonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Noxafil-valmistetta
3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

Noxafil-valmiste sisältää posakonatsolia. Se kuuluu sienilääkkeiden ryhmään ja sitä käytetään ehkäisemään ja hoitamaan monia erilaisia sienten aiheuttamia infektioita.

Tämä lääke tuhoaa tiettyjä ihmisille infektioita aiheuttavia sieniä tai pysäyttää niiden lisääntymisen.

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon seuraaventyyppisissä sieni-infektioissa, kun muut sienilääkkeet eivät ole tehonneet tai niiden käyttö on jouduttu lopettamaan:

- *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmilla sienilääkkeillä, amfoterisiini B:llä tai itrakonatsolilla, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan,
- *Fusarium*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmalla amfoterisiini B -hoidolla, tai kun amfoterisiini B on jouduttu lopettamaan,
- Niin kutsuttua kromoblastomykoosia ja mysetoomaa aiheuttavien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet itrakonatsolihoitolla, tai kun itrakonatsoli on jouduttu lopettamaan,
- *Coccidioides*-sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet yhdellä tai useammalla seuraavista sienilääkkeistä: amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan,
- *Candida*-sienten aiheuttamat suun ja nielun alueen infektiot (sammast), joita ei ole aiemmin hoidettu.

Tätä lääkettä voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten

- potilaille, joiden puolustusmekanismi on heikentynyt akuutin myeloosin leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) hoitoon annetun kemoterapian vuoksi
- potilaille, jotka saavat suurina annoksina immunosuppressiivista lääkehoitoa veren tai luuytimen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Noxafil-valmistetta

Älä ota Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Katso lisätietoja kohdasta "Muut lääkevalmisteet ja Noxafil", myös tietoja siitä, millä muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Noxafil-valmisteen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Noxafil-valmistetta, jos:

- olet joskus saanut allergisen reaktion jostakin muusta sienilääkkeestä, kuten ketokonatsolista, flukonatsolista, itrakonatsolista tai vorikonatsolista
- sinulla on tai on ollut jokin maksasairaus. Sinulta saatetaan ottaa tiettyjä verikokeita hoidon aikana.
- saat vaikeaa ripulia tai oksentelua, sillä ne saattavat heikentää tämän lääkkeen tehoa
- sydänsähkökäyrässäsi (EKG) on poikkeama, josta käytetään nimitystä pitkä QTc-aika
- sinulla on sydänlihaksen heikkous tai sydämen vajaatoiminta
- sinulla on erittäin hidas sydämen syke
- sinulla on sydämen rytmihäiriö
- veresi kalium-, magnesium- tai kalsiumarvoissa on havaittu muutoksia
- käytät vinkristiiniä, vinblastiinia tai muita vinka-alkaloideja (lääkkeitä syövän hoitoon).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Jos sinulla esiintyy vaikeaa ripulia tai oksentelua Noxafil-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan, sillä tämä saattaa heikentää lääkkeen tehoa. Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä käyttää lapsille (17-vuotiaille ja nuoremmille).

Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä

- terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- astemitsoli (käytetään allergioiden hoitoon)
- sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon)
- pimotsidi (käytetään Touretten oireyhtymän ja psykiatristen sairauksien hoitoon)
- halofantriini (käytetään malarian hoitoon)
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon).

Noxafil voi suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi johtaa erittäin vakaviin sydämen rytmihäiriöihin.

- lääkkeet, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, joita käytetään migreenin hoitoon. Noxafil saattaa suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä

voi heikentää merkittävästi sormien tai varpaiden verenkiertoa ja aiheuttaa niissä kudosaivurioita.

- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat tätä lääkettä.

Muut lääkkeet

Tutustu yllä olevaan luetteloon lääkkeistä, joita ei saa käyttää Noxafil-hoidon aikana. Yllä mainittujen lääkkeiden lisäksi on myös muita lääkkeitä, joita käytettäessä rytmihäiriöiden mahdollisuus saattaa kasvaa, jos niitä käytetään samanaikaisesti Noxafilin kanssa. Kerro lääkärille kaikista lääkkeistä, joita parhaillaan käytät (sekä lääkärin määräämistä että muista lääkkeistä).

Tietyt lääkkeet voivat lisätä Noxafil-valmisteen aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä Noxafilin määrää veressä.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Noxafil-valmisteen tehoa alentamalla Noxafilin määrää veressä:

- rifabutiini ja rifampisiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa). Jos saat jo rifabutiinihoitoa, veriarvojesi ja joitakin mahdollisia rifabutiinin haittavaikutuksia on seurattava.
- eräät epilepsia-kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni.
- efavirensi ja fosamprenaviiri, joita käytetään HIV-infektion hoidossa.
- lääkkeet, joita käytetään mahan happamuuden vähentämiseen, kuten simetidiini ja ranitidiini tai omepratsoli ja vastaavanlaiset lääkkeet, joista käytetään nimitystä protonipumpun estäjät.

Noxafil voi mahdollisesti lisätä joidenkin muiden lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä näiden lääkkeiden määrää veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- vinkristiini, vinblastiini ja muut vinka-alkaloidit (käytetään syövän hoidossa)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- takrolimuusi ja sirolimuusi (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- rifabutiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa)
- HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet, joista käytetään nimeä proteaasineestäjät (mukaan lukien lopinaviiri ja atatsanaviiri, joita annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa)
- midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami tai muut bentsodiatsepiinit (käytetään rauhoittavana tai lihaksia rentouttavina lääkkeinä)
- diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini tai muut kalsiumineestäjät (käytetään korkean verenpaineen hoidossa)
- digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoidossa)
- glipitsidi ja muut sulfonyyliureat (käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Noxafil ruuan ja juoman kanssa

Posakonatsolin imeytymisen parantamiseksi, aina kun mahdollista se otetaan ruuan tai ravintovalmisteen yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen (katso kohta 3 ”Miten Noxafil-valmistetta otetaan”). Alkoholien vaikutuksesta posakonatsoliin ei ole tietoa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille ennen Noxafil-hoidon aloittamista, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Älä käytä Noxafil-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri on niin määrännyt.

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Noxafil-valmistetta.

Älä imetä, kun käytät Noxafil-valmistetta, sillä pieniä määriä lääkeainetta saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noxafil voi aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos tällaisia oireita esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, ja ota yhteyttä lääkäriin.

Noxafil sisältää glukoosia

5 millilitraa Noxafil suspensiota sisältää noin 1,75 g sokeria. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Noxafil sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml suspensiota eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Noxafil sisältää natriumbentsoattia

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

Noxafil sisältää bentsyylialkoholia

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

Noxafil sisältää propyleeniglykolia

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

3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan

Älä käytä Noxafil-tabletteja ja Noxafil-oraalisuspensiota keskenään vaihdellen, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, sillä tämä saattaa johtaa tehon puutteeseen tai lisätä haittatapahtumien riskiä.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri seuraa hoidon tehoa ja vointiasi ja päättää sen perusteella, kuinka pitkään Noxafil-hoitoa on jatkettava ja tarvitseeko vuorokausiannostasi muuttaa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty suositeltu annos ja hoidon kesto, jotka riippuvat infektiotyypistä. Lääkäri voi muuttaa niitä yksilöllisesti tilanteesi mukaan. Älä muuta annostasi tai hoito-ohjelmaasi itse, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Aina kun mahdollista posakonatsoli otetaan ruuan tai ravintovalmisteen yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen.

Käyttöaihe	Suosittelu annos ja hoidon kesto
Hoitoon huonosti reagoivat sienten aiheuttamat infektiot (<i>invasiivinen aspergilloosi, fusarioosi, kromoblastomykoosi/mysetooma, koksidioidomykoosi</i>)	Suosittelu annos on 200 mg (yksi 5 ml:n mittalusikallinen) neljä kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti, jos lääkäri niin suosittelee, voit ottaa 400 mg (kaksi 5 ml:n mittalusikallista) kaksi kertaa vuorokaudessa edellyttäen, että voit ottaa molemmat annokset ruuan tai ravintovalmisteen yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen.
Sammaksen ensimmäinen hoito	Ota hoidon ensimmäisenä päivänä 200 mg (yksi 5 ml:n mittalusikallinen) kerran. Ensimmäisen päivän jälkeen ota 100 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa.

Vakavien sieni-infektioiden ennaltaehkäisy	Ota 200 mg (yksi 5 ml:n mittalusikallinen) kolme kertaa vuorokaudessa.
--	--

Jos otat enemmän Noxafil-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet saattanut ottaa liikaa lääkettä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai hoitohenkilökuntaan.

Jos unohtat ottaa Noxafil-valmistetta

Jos olet unohtanut yhden annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa entiseen tapaan. Jos kuitenkin seuraavan annoksen aika on jo lähellä, ota annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli
- maksaongelmiin viittaavat oireet, joita ovat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan poikkeavan tumma väri tai vaaleat ulosteet, selittämätön huonovointisuus, vatsavaivat, ruokahaluttomuus tai poikkeuksellinen väsymys tai heikotus, koholla olevat maksaentsyymiarvot verikokeissa
- allerginen reaktio.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- verikokeissa havaitut suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä (oireita ovat sekavuus ja heikkous)
- epänormaali tuntemus iholla, kuten tunnottomuus, pistely, kutina, kihelmöinti, kirvely tai polttelu
- päänsärky
- alhainen kaliumarvo verikokeissa
- alhainen magnesiumarvo verikokeissa
- korkea verenpaine
- ruokahaluttomuus, vatsakipu tai vatsavaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen, makuainin muutokset
- närästys (kurkkuun nouseva poltteleva tunne rintakehässä)
- veren valkosoluihin kuuluvien neutrofiilien liian pieni määrä (neutropenia) verikokeissa – tämä voi lisätä infektioiden riskiä
- kuume
- heikkouden tunne, heitehuimaus, väsymys tai uneliaisuus
- ihottuma
- kutina
- ummetus
- epämiellyttävä tunne peräsuolella.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- anemia – oireita ovat päänsärky, väsymys tai heitehuimaus, hengästyneisyys tai kalpeus sekä alhainen hemoglobiiniarvo verikokeissa
- alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia) verikokeissa – tämä saattaa johtaa verenvuotoihin
- veren valkosoluihin kuuluvien leukosyyttien alhainen määrä (leukopenia) verikokeissa – tämä saattaa lisätä infektioiden riskiä
- veren valkosoluihin kuuluvien eosinofiilien runsaus (eosinofilia) verikokeissa – tämä voi liittyä johonkin tulehdukseen
- verisuonitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- kouristuskohtaukset
- hermovaurio (neuropatia)
- epäsäännöllinen sydämen syke sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä), sydämentykytykset, hidas tai nopea sydämen syke, korkea tai matala verenpaine
- matala verenpaine
- haimatulehdus (pankreatiitti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- pernan hapensaannin estyminen (pernainfarkti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- vaikeat munuaisongelmat – joiden oireita voivat olla normaalia runsaampi tai vähäisempi virtsaneritys ja virtsan poikkeava väri
- korkea veren kreatiniiniarvo verikokeissa
- yskä, nikottelu
- nenäverenvuoto
- voimakas pistävä rintakipu sisäänhengityksen aikana (pleurakipu)
- suurentuneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti iholla
- vapina
- korkea tai alhainen verensokeriarvo
- näön hämärtyminen, valonarkuus
- hiustenlähtö
- suun haavaumat
- vilunväristykset, yleinen sairauden tunne
- kipu, selkäkipu tai niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu
- nesteen kertyminen elimistöön (turvotus)
- kuukautishäiriöt (poikkeava verenvuoto emättimestä)
- unettomuus
- täydellinen tai osittainen puhekyvyttömyys
- suun turvotus
- poikkeavat unet tai univaikeudet
- koordinaatio- tai tasapainohäiriöt
- limakalvotulehdus
- nenän tukkoisuus
- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rintakehässä
- vatsan pingotuksen tunne
- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kova vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne.

Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

- keuhkokuume – oireita ovat hengenahdistus ja liman värjäytyminen

- korkea verenpaine keuhkovaltimossa (keuhkoverenpainetauti) – tämä voi aiheuttaa vakavia vaurioita keuhkoihin ja sydämeen
- epätavallinen veren hyytyminen, pitkittynyt verenvuoto
- vaikeat allergiset reaktiot, kuten laajalle levinnyt rakkulaihottuma ja ihon kesiminen
- psyykkiset häiriöt, kuten näkö- tai kuuloharhat
- pyörtyminen
- vaikeus ajatella tai puhua, tahattomat nykivät liikkeet, varsinkin käsissä
- aivohalvaus – oireita ovat kipu, heikkous, puutuminen tai pistely raajoissa
- sokea tai tumma täplä näkökentässä
- sydämen vajaatoiminta tai sydänkohtaus, joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja kuolemaan, sydämen rytmihäiriöt, ja niihin liittyvä äkkikuolema
- veritulppa jaloissa (syvä laskimotromboosi) – oireita ovat voimakas kipu tai turvotus säärisä
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia) – oireita ovat hengenahdistus tai kipu hengittäessä
- mahalaukun tai suoliston verenvuoto – oireita ovat veren oksentaminen tai verta ulosteissa
- suolentukkeuma (ileus), erityisesti ohutsuolen loppuosassa. Tukos estää suolen sisällön pääsyn suoliston alaosaan – oireita ovat vatsan turvotus, oksentelu, vaikea ummetus, ruokahaluttomuus ja kova vatsakipu
- hemolyttis-ureeminen oireyhtymä – veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), johon voi liittyä myös munuaisten vajaatoiminta
- pansytopenia – kaikkien verisolujen (punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden) epänormaali vaje verikokeissa
- laajat purppuranpunaiset värjäytymät iholla (tromboottinen trombosytopeninen purppura)
- kasvojen tai kielen turvotus
- masennus
- kahtena näkeminen
- rintojen kipu
- lisämunuaisten toimintahäiriö – tämä voi aiheuttaa heikkouden tunnetta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon värjäytymistä
- aivolisäkkeen toimintahäiriö – tämä voi vähentää miehen ja naisen sukupuolielinten toimintaan vaikuttavien hormonien määrää veressä
- kuulo-ongelmat.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa)
- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Noxafil-valmistetta.

Jos havaitset joitakin edellä kuvatuista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Ei saa jäätyä.

- Jos pullossa on vielä suspensiota jäljellä neljän viikon kuluttua siitä, kun pullo ensimmäisen kerran avattiin, sitä ei saa enää käyttää. Palauta apteekkiin pullo, johon on jäänyt suspensiota.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Noxafil sisältää

- Noxafil-valmisteen vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.
- Suspension muut aineet ovat polysorbaatti 80, simetikoni, natriumbentsoaatti (E211), natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, glyseroli, ksantaanikumi, nestemäinen glukoosi, titaanidioksidi (E171), keinotekoinen kirsikka-aromi, joka sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia (E1520), ja puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Noxafil on valkoinen, kirsikanmakuinen oraalisuspensio, ja sitä on 105 ml kellertävässä lasipullossa. Jokaisen pullon mukana on mittalusikka, jolla oraalisuspensiosta voidaan mitata 2,5 ja 5 ml:n annoksia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Cenexi HSC
 2, rue Louis Pasteur
 F-14200 Hérouville St Clair
 Ranska

SP Labo N.V.

Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. + 370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Noxafil 100 mg enterotabletit posakonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Noxafil-valmistetta
3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

Noxafil-valmiste sisältää posakonatsolia. Se kuuluu sienilääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ehkäisemään ja hoitamaan monia erilaisia sienten aiheuttamia infektioita.

Tämä lääke tuhoaa tiettyjä ihmisille infektioita aiheuttavia sieniä tai pysäyttää niiden lisääntymisen.

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon seuraaventyyppisissä sieni-infektioissa, kun muut sienilääkkeet eivät ole tehonneet tai niiden käyttö on jouduttu lopettamaan:

- *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmilla sienilääkkeillä, amfoterisiini B:llä tai itrakonatsolilla, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan,
- *Fusarium*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmalla amfoterisiini B -hoidolla, tai kun amfoterisiini B on jouduttu lopettamaan,
- Niin kutsuttua kromoblastomykoosia ja mysetoomaa aiheuttavien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet itrakonatsolihoitolla, tai kun itrakonatsoli on jouduttu lopettamaan,
- *Coccidioides*-sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet yhdellä tai useammalla seuraavista sienilääkkeistä: amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan.

Tätä lääkettä voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten

- potilaille, joiden puolustusmekanismi on heikentynyt akuutin myeloosin leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) hoitoon annetun kemoterapian vuoksi
- potilaille, jotka saavat suurina annoksina immunosuppressiivista lääkehoitoa veren tai luuytimen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Noxafil-valmistetta

Älä ota Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Katso lisätietoja kohdasta "Muut lääkevalmisteet ja Noxafil", myös tietoja siitä, millä muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Noxafil-valmisteen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Noxafil-valmistetta, jos:

- olet joskus saanut allergisen reaktion jostakin muusta sienilääkkeestä, kuten ketokonatsolista, flukonatsolista, itrakonatsolista tai vorikonatsolista
- sinulla on tai on ollut jokin maksasairaus. Sinulta saatetaan ottaa tiettyjä verikokeita hoidon aikana.
- saat vaikeaa ripulia tai oksentelua, sillä ne saattavat heikentää tämän lääkkeen tehoa
- sydänsähkökäyrässäsi (EKG) on poikkeama, josta käytetään nimitystä pitkä QTc-aika
- sinulla on sydänlihaksen heikkous tai sydämen vajaatoiminta
- sinulla on erittäin hidas sydämen syke
- sinulla on sydämen rytmihäiriö
- veresi kalium-, magnesium- tai kalsiumarvoissa on havaittu muutoksia
- käytät vinkristiiniä, vinblastiinia tai muita vinka-alkaloideja (lääkkeitä syövän hoitoon).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Jos sinulla esiintyy vaikeaa ripulia tai oksentelua Noxafil-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan, sillä tämä saattaa heikentää lääkkeen tehoa. Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä käyttää lapsille (17-vuotiaille ja nuoremmille).

Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä

- terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- astemitsoli (käytetään allergioiden hoitoon)
- sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon)
- pimotsidi (käytetään Touretten oireyhtymän ja psykiatristen sairauksien hoitoon)
- halofantriini (käytetään malarian hoitoon)
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon).

Noxafil voi suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi johtaa erittäin vakaviin sydämen rytmihäiriöihin.

- lääkkeet, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, joita käytetään migreenin hoitoon. Noxafil saattaa suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä

voi heikentää merkittävästi sormien tai varpaiden verenkiertoa ja aiheuttaa niissä kudosaivurioita.

- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat tätä lääkettä.

Muut lääkkeet

Tutustu yllä olevaan luetteloon lääkkeistä, joita ei saa käyttää Noxafil-hoidon aikana. Yllä mainittujen lääkkeiden lisäksi on myös muita lääkkeitä, joita käytettäessä rytmihäiriöiden mahdollisuus saattaa kasvaa, jos niitä käytetään samanaikaisesti Noxafilin kanssa. Kerro lääkärille kaikista lääkkeistä, joita parhaillaan käytät (sekä lääkärin määräämistä että muista lääkkeistä).

Tietyt lääkkeet voivat lisätä Noxafil-valmisteen aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä Noxafilin määrää veressä.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Noxafil-valmisteen tehoa alentamalla Noxafilin määrää veressä:

- rifabutiini ja rifampisiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa). Jos saat jo rifabutiinihoitoa, veriarvojesi ja joitakin mahdollisia rifabutiinin haittavaikutuksia on seurattava.
- eräät epilepsia-kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni
- efavirensi ja fosamprenaviiri, joita käytetään HIV-infektion hoidossa.

Noxafil voi mahdollisesti lisätä joidenkin muiden lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä näiden lääkkeiden määrää veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- vinkristiini, vinblastiini ja muut vinka-alkaloidit (käytetään syövän hoidossa)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- takrolimuusi ja sirolimuusi (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- rifabutiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa)
- HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet, joista käytetään nimeä proteaasimestäjä (mukaan lukien lopinaviiri ja atansaviiri, joita annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa)
- midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami ja muut bentsodiatsepiinit (käytetään rauhoittavina tai lihaksia rentouttavina lääkkeinä)
- diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini ja muut kalsiuminestäjät (käytetään korkean verenpaineen hoidossa)
- digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoidossa)
- gliptisidi ja muut sulfonyyliureat (käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille ennen Noxafil-hoidon aloittamista, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Älä käytä Noxafil-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri on niin määrännyt.

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Noxafil-valmistetta.

Älä imetä, kun käytät Noxafil-valmistetta, sillä pieniä määriä lääkeainetta saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noxafil voi aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos tällaisia oireita esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, ja ota yhteyttä lääkäriin.

Noxafil sisältää natriumia

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

3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan

Älä käytä Noxafil-tabletteja ja Noxafil-oraalisuspensiota keskenään vaihdellen, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, sillä tämä saattaa johtaa tehon puutteeseen tai lisätä haittatapahtumien riskiä.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Tavanomainen annos on 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto voi riippua infektio tyypistä, ja lääkäri päättää sen yksilöllisesti tilanteesi mukaan. Älä muuta annostasi tai hoito-ohjelmaasi itse, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisuena veden kanssa.
- Älä murskaa, pureskele tai riko tablettia äläkä liuota sitä veteen.
- Tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Noxafil-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet saattanut ottaa liikaa lääkettä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan.

Jos unohtat ottaa Noxafil-valmistetta

- Jos olet unohtanut yhden annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos kuitenkin seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli
- maksaongelmiin viittaavat oireet, joita ovat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan poikkeavan tumma väri tai vaaleat ulosteet, selittämätön huonovointisuus, vatsavaivat, ruokahaluttomuus tai poikkeuksellinen väsymys tai heikotus, koholla olevat maksaentsyymi-arvot verikokeissa
- allerginen reaktio.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- verikokeissa havaitut suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä (oireita ovat sekavuus ja heikkous)
- epänormaali tuntemus iholla, kuten tunnottomuus, pistely, kutina, kihelmöinti, kirvely tai polttelu
- päänsärky
- alhainen kaliumarvo verikokeissa
- alhainen magnesiumarvo verikokeissa
- korkea verenpaine
- ruokahaluttomuus, vatsakipu tai vatsavaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen, makuaistin muutokset
- närästys (kurkkuun nouseva poltteleva tunne rintakehässä)
- veren valkosoluihin kuuluvien neutrofiilien liian pieni määrä (neutropenia) verikokeissa – tämä voi lisätä infektioiden riskiä
- kuume
- heikkouden tunne, heitehuimaus, väsymys tai uneliaisuus
- ihottuma
- kutina
- ummetus
- epämiellyttävä tunne peräsuoleessa.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- anemia – oireita ovat päänsärky, väsymys tai heitehuimaus, hengästyneisyys tai kalpeus sekä alhainen hemoglobiiniarvo verikokeissa
- alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia) verikokeissa – tämä saattaa johtaa verenvuotoihin
- veren valkosoluihin kuuluvien leukosyyttien alhainen määrä (leukopenia) verikokeissa – tämä saattaa lisätä infektioiden riskiä
- veren valkosoluihin kuuluvien eosinofiilien runsaus (eosinofilia) verikokeissa – tämä voi liittyä johonkin tulehdukseen
- verisuonitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- kouristuskohtaukset
- hermovaurio (neuropatia)
- epäsäännöllinen sydämen syke sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä), sydämentykytykset, hidas tai nopea sydämen syke, korkea tai matala verenpaine
- matala verenpaine
- haimatulehdus (pankreatiitti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- pernan hapensaannin estyminen (pernainfarkti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- vaikeat munuaisongelmat – joiden oireita voivat olla normaalia runsaampi tai vähäisempi virtsaneritys ja virtsan poikkeava väri
- korkea veren kreatiniiniarvo verikokeissa
- yskä, nikottelu
- nenäverenvuoto
- voimakas pistävä rintakipu sisäinhengityksen aikana (pleurakipu)
- suurentuneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti iholla
- vapina
- korkea tai alhainen verensokeriarvo

- näön hämärtyminen, valonarkuus
- hiustenlähtö
- suun haavaumat
- vilunväristykset, yleinen sairauden tunne
- kipu, selkäkipu tai niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu
- nesteen kertyminen elimistöön (turvotus)
- kuukautishäiriöt (poikkeava verenvuoto emättimestä)
- unettomuus
- täydellinen tai osittainen puhekyvyttömyys
- suun turvotus
- poikkeavat unet tai univaikeudet
- koordinaatio- tai tasapainohäiriöt
- limakalvotulehdus
- nenän tukkoisuus
- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rintakehässä
- vatsan pingotuksen tunne
- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kova vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne.

Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

- keuhkokuume – oireita ovat hengenahdistus ja liman värjäytyminen
- korkea verenpaine keuhkovaltimossa (keuhkoverenpainetauti) – tämä voi aiheuttaa vakavia vaurioita keuhkoihin ja sydämeen
- epätavallinen veren hyytyminen, pitkittynyt verenvuoto
- vaikeat allergiset reaktiot, kuten laajalle levinnyt rakkulaihottuma ja ihon kesiminen
- psyykkiset häiriöt, kuten näkö- tai kuuloharhat
- pyörtyminen
- vaikeus ajatella tai puhua, tahattomat nykivät liikkeet, varsinkin käsissä
- aivohalvaus – oireita ovat kipu, heikkous, puutumisen tai pistely raajoissa
- sokea tai tumma täplä näkökentässä
- sydämen vajaatoiminta tai sydänkohtaus, joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja kuolemaan, sydämen rytmihäiriöt, ja niihin liittyvä äkkikuolema
- veritulppa jaloissa (syvä laskimotromboosi) – oireita ovat voimakas kipu tai turvotus säärissä
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia) – oireita ovat hengenahdistus tai kipu hengittäessä
- mahalaukun tai suoliston verenvuoto – oireita ovat veren oksentaminen, verta ulosteissa
- suolentukkeuma (ileus), erityisesti ohutsuolen loppuosassa. Tukos estää suolen sisällön pääsyn suoliston alaosaan – oireita ovat vatsan turvotus, oksentelu, vaikea ummetus, ruokahaluttomuus ja kova vatsakipu
- hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä – veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), johon voi liittyä myös munuaisten vajaatoiminta
- pansytopenia – kaikkien verisolujen (punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden) epänormaali vajuus verikokeissa
- laajat purppuranpunaiset värjäytymät iholla (tromboottinen trombosytopeninen purppura)
- kasvojen tai kielen turvotus
- masennus
- kahtena näkeminen
- rintojen kipu
- lisämunuaisten toimintahäiriö – tämä voi aiheuttaa heikkouden tunnetta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon värjäytymistä

- aivolisäkkeen toimintahäiriö – tämä voi vähentää miehen ja naisen sukupuolielinten toimintaan vaikuttavien hormonien määrää veressä
- kuulo-ongelmat.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa)
- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Noxafil-valmistetta.

Jos havaitset joitakin edellä kuvatuista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkausessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Noxafil sisältää

Noxafil-valmisteen vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi tabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Muut aineet ovat: hypromelloosiasetaattisukinaatti; selluloosa, mikrokiteinen; hydroksiipropyyliselluloosa (E463); piidioksidi, hammaslääkintään; kroskarmelloosinatrium; magnesiumstearaatti; polyvinyylialkoholi; makrogoli 3350; titaanidioksidi (E171); talkki; keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Noxafil-enterotabletit ovat keltaisia, päällystettyjä ja kapselin muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”100”. Ne on pakattu läpipainopakkausiiin ja koteloihin, joissa on 24 (2 x 12) tai 96 (8 x 12) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

Valmistaja

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel :+32 (0)2 776 62 11
dproc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dproc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten posakonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Noxafil-valmistetta
3. Miten Noxafil-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

Noxafil-valmiste sisältää posakonatsolia. Se kuuluu sienilääkkeiden ryhmään ja sitä käytetään ehkäisemään ja hoitamaan monia erilaisia sienten aiheuttamia infektioita.

Noxafil tuhoaa tiettyjä ihmisille infektioita aiheuttavia sieniä tai pysäyttää niiden lisääntymisen.

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon seuraaventyypisissä sieni-infektioissa, kun muut sienilääkkeet eivät ole tehonneet tai niiden käyttö on jouduttu lopettamaan:

- *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmilla sienilääkkeillä, amfoterisiini B:llä tai itrakonatsolilla, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan,
- *Fusarium*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmalla amfoterisiini B -hoidolla, tai kun amfoterisiini B on jouduttu lopettamaan,
- niin kutsuttua kromoblastomykoosia ja mysetoomaa aiheuttavien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet itrakonatsolihoitolla, tai kun itrakonatsoli on jouduttu lopettamaan,
- *Coccidioides*-sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet yhdellä tai useammalla seuraavista sienilääkkeistä: amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan.

Noxafilia voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten:

- potilaille, joiden puolustusmekanismi on heikentynyt akuutin myeloisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) hoitoon annetun kemoterapian vuoksi
- potilaille, jotka saavat suurina annoksina immunosuppressiivista lääkehoitoa veren tai luuytimen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Noxafil-valmistetta

Älä käytä Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.

Älä käytä Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Katso lisätietoja kohdasta "Muut lääkevalmisteet ja Noxafil", myös tietoja siitä, millä muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Noxafil-valmisteen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Noxafil-valmistetta, jos:

- olet joskus saanut allergisen reaktion jostakin muusta sienilääkkeestä, kuten ketokonatsolista, flukonatsolista, itrakonatsolista tai vorikonatsolista
- sinulla on tai on ollut jokin maksasairaus. Sinulta saatetaan ottaa tiettyjä verikokeita Noxafil-hoidon aikana.
- sydänsähkökäyrässäsi (EKG) on poikkeama, josta käytetään nimitystä pitkä QTc-aika
- sinulla on sydänlihaksen heikkous tai sydämen vajaatoiminta
- sinulla on erittäin hidas sydämen syke
- sinulla on sydämen rytmihäiriö
- veresi kalium-, magnesium- tai kalsiumarvoissa on havaittu muutoksia
- käytät vinkristiiniä, vinblastiinia tai muita vinka-alkaloideja (lääkkeitä syövän hoitoon).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Noxafil-valmistetta.

Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä käyttää lapsille (17-vuotiaille ja nuoremmille).

Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä ota Noxafil-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- astemitsoli (käytetään allergioiden hoitoon)
- sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon)
- pimotsidi (käytetään Touretten oireyhtymän ja psykiatristen sairauksien hoitoon)
- halofantriini (käytetään malarian hoitoon)
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon).

Noxafil voi suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi johtaa erittäin vakaviin sydämen rytmihäiriöihin.

- lääkkeet, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, joita käytetään migreenin hoitoon. Noxafil saattaa suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi heikentää merkittävästi sormien tai varpaiden verenkiertoa ja aiheuttaa niissä kudonvaurioita.
- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.

Älä käytä Noxafil-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin käytät Noxafil-valmistetta.

Muut lääkkeet

Tutustu yllä olevaan luetteloon lääkkeistä, joita ei saa käyttää Noxafil-hoidon aikana. Yllä mainittujen lääkkeiden lisäksi on myös muita lääkkeitä, joita käytettäessä rytmihäiriöiden mahdollisuus saattaa kasvaa, jos niitä käytetään samanaikaisesti posakonatsolin kanssa. Kerro lääkärille kaikista lääkkeistä, joita parhaillaan käytät (sekä lääkärin määräämistä että muista lääkkeistä).

Tietyt lääkkeet voivat lisätä Noxafil-valmisteen aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä Noxafilin määrää veressä.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Noxafil-valmisteen tehoa alentamalla Noxafilin määrää veressä:

- rifabutiini ja rifampisiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa). Jos saat jo rifabutiinihoitoa, veriarvojesi ja joitakin mahdollisia rifabutiinin haittavaikutuksia on seurattava.
- eräät epilepsiahoitoon tai ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali ja primidoni.
- efavirensi ja fosamprenaviiri, joita käytetään HIV-infektion hoidossa.

Noxafil voi mahdollisesti lisätä joidenkin muiden lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa lisäämällä näiden lääkkeiden määrää veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- vinkristiini, vinblastiini ja muut vinka-alkaloidit (käytetään syövän hoidossa)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- takrolimuusi ja sirolimuusi (käytetään elinsiirtojen aikana tai jälkeen)
- rifabutiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa)
- HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet, joista käytetään nimeä proteaasimestäjä (mukaan lukien lopinaviiri ja atansanaviiri, joita annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa)
- midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami tai muut bentsodiatsepiinit (käytetään rauhoittavina tai lihaksia rentouttavina lääkkeinä)
- diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini tai muut kalsiuminestäjät (käytetään korkean verenpaineen hoidossa)
- digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoidossa)
- glipitsidi ja muut sulfonyyliureat (käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Noxafil-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille ennen Noxafil-hoidon aloittamista, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Älä käytä Noxafil-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri on niin määrännyt.

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Noxafil-hoidon aikana, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Noxafil-valmistetta.

Älä imetä, kun käytät Noxafil-valmistetta, sillä pieniä määriä lääkeainetta saattaa erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noxafil voi aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos tällaisia oireita esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, ja ota yhteyttä lääkäriin.

Noxafil sisältää natriumia

Tämän lääkevalmisteen suositeltu enimmäisvuorokausiannos sisältää 924 mg natriumia (ruokasuolan ainesosa). Tämä vastaa 46 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät Noxafil 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten päivittäin pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

Noxafil sisältää syklodekstriiniä

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä per injektiopullo.

3. Miten Noxafil-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa.

Apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja laimentaa Noxafil-infuusiokonsentraatin oikeaan vahvuuteen.

Terveydenhoitohenkilökunta laimentaa ja antaa aina Noxafil infuusiokonsentraatin, liuosta varten. Noxafil annetaan sinulle:

- muoviletkun kautta tiputuksena (infuusiona) laskimoon
- yleensä 90 minuutin aikana.

Hoidon kesto voi riippua sairastamastasi infektiotyypistä tai siitä, kuinka pitkään elimistösi puolustusmekanismi on heikentynyt, ja lääkäri päättää sen yksilöllisesti tilanteesi mukaan. Älä muuta annostasi tai hoito-ohjelmaasi itse ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos unohdat ottaa Noxafil-annoksen

Lääke annetaan hoitohenkilökunnan tarkassa valvonnassa, joten annoksen unohtuminen on epätodennäköistä. Jos kuitenkin epäilet, että annos on unohtunut, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Kun lääkäri lopettaa Noxafil-hoidon, siitä ei pitäisi aiheutua sinulle mitään vaikutuksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli
- maksaongelmiin viittaavat oireet, joita ovat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan poikkeavan tumma väri tai vaaleat ulosteet, selittämätön huonovointisuus, vatsavaivat, ruokahaluttomuus tai poikkeuksellinen väsymys tai heikotus, koholla olevat maksaentsyymiarvot verikokeissa
- allerginen reaktio.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- verikokeissa havaitut suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä (oireita ovat sekavuus ja heikkous)
- epänormaali tuntemus iholla, kuten tunnottomuus, pistely, kutina, kihelmöinti, kirvely tai polttelu
- turvotus, punoitus ja aristus laskimossa, johon Noxafil on annettu
- päänsärky
- alhainen kaliumarvo verikokeissa
- alhainen magnesiumarvo verikokeissa
- korkea verenpaine
- ruokahaluttomuus, vatsakipu tai vatsavaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen, makuaistin muutokset
- närästys (kurkkuun nouseva poltteleva tunne rintakehässä)
- veren valkosoluihin kuuluvien neutrofiilien liian pieni määrä (neutropenia) verikokeissa – tämä voi lisätä infektioiden riskiä
- kuume
- heikkouden tunne, heitehuimaus, väsymys tai uneliaisuus
- ihottuma
- kutina
- ummetus
- epämiellyttävä tunne peräsuoleessa.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- anemia – oireita ovat päänsärky, väsymys tai heitehuimaus, hengästyneisyys tai kalpeus sekä alhainen hemoglobiiniarvo verikokeissa
- alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia) verikokeissa – tämä saattaa johtaa verenvuotoihin
- veren valkosoluihin kuuluvien leukosyyttien alhainen määrä (leukopenia) verikokeissa – tämä saattaa lisätä infektioiden riskiä
- veren valkosoluihin kuuluvien eosinofiilien runsaus (eosinofilia) verikokeissa – tämä voi liittyä johonkin tulehdukseen
- verisuonitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- kouristuskohtaukset
- hermovaurio (neuropatia)
- epäsäännöllinen sydämen syke sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä), sydämentykytykset, hidas tai nopea sydämen syke, korkea tai matala verenpaine
- matala verenpaine
- haimatulehdus (pankreatiitti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- pernan hapensaannin estyminen (pernainfarkti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- vaikeat munuaisongelmat – joiden oireita voivat olla normaalia runsaampi tai vähäisempi virtsaneritys ja virtsan poikkeava väri
- korkea veren kreatiniiniarvo verikokeissa
- yskä, nikottelu
- nenäverenvuoto
- voimakas pistävä rintakipu sisäänhengityksen aikana (pleurakipu)
- suurentuneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti iholla
- vapina
- korkea tai alhainen verensokeriarvo

- näön hämärtyminen, valonarkuus
- hiustenlähtö
- suun haavaumat
- vilunväristykset, yleinen sairauden tunne
- kipu, selkäkipu tai niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu
- nesteen kertyminen elimistöön (turvotus)
- kuukautishäiriöt (poikkeava verenvuoto emättimestä)
- unettomuus
- täydellinen tai osittainen puhekyvyttömyys
- suun turvotus
- poikkeavat unet tai univaikeudet
- koordinaatio- tai tasapainohäiriöt
- limakalvotulehdus
- nenän tukkoisuus
- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rintakehässä
- vatsan pingotuksen tunne
- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kova vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne
- pistoskohdan tulehdus tai kipu.

Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

- keuhkokuume – oireita ovat hengenahdistus ja liman värjäytyminen
- korkea verenpaine keuhkovaltimossa (keuhkoverenpainetauti) – tämä voi aiheuttaa vakavia vaurioita keuhkoihin ja sydämeen
- epätavallinen veren hyytyminen tai pitkittynyt verenvuoto
- vaikeat allergiset reaktiot, kuten laajalle levinnyt rakkulaihottuma ja ihon kesiminen
- psyykkiset häiriöt, kuten kuulo- tai näköharhat
- pyörtyminen
- vaikeus ajatella tai puhua, tahattomat nykivät liikkeet, varsinkin käsissä
- aivohalvaus – oireita ovat kipu, heikkous, puutuminen tai pistely raajoissa
- sokea tai tumma täplä näkökentässä
- sydämen vajaatoiminta tai sydänkohtaus, joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja kuolemaan, sydämen rytmihäiriöt ja niihin liittyvä äkkikuolema
- veritulppa jaloissa (syvä laskimotromboosi) – oireita ovat voimakas kipu tai turvotus sääriässä
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia) – oireita ovat hengenahdistus tai kipu hengittäessä
- mahalaukun tai suoliston verenvuoto – oireita ovat veren oksentaminen, verta ulosteissa
- suolentukkeuma (ileus), erityisesti ohutsuolen loppuosassa. Tukos estää suolen sisällön pääsyn suoliston alaosaan – oireita ovat vatsan turvotus, oksentelu, vaikea ummetus, ruokahaluttomuus ja kova vatsakipu
- hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä – veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), johon voi liittyä myös munuaisten vajaatoiminta
- pansytopenia – kaikkien verisolujen (punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden) epänormaali vajaus verikokeissa
- laajat purppuranpunaiset värjäytymät iholla (tromboottinen trombositopeninen purppura)
- kasvojen tai kielen turvotus
- masennus
- kahtena näkeminen
- rintojen kipu
- lisämunuaisten toimintahäiriö – tämä voi aiheuttaa heikkouden tunnetta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon värjäytymistä

- aivolisäkkeen toimintahäiriö – tämä voi vähentää miehen ja naisen sukupuolielinten toimintaan vaikuttavien hormonien määrää veressä
- kuulo-ongelmat.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa)
- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta käytettyään Noxafil-valmistetta.

Jos havaitset joitakin edellä kuvatuista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).
- Laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Ellei liuosta käytetä heti, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2°C–8°C:ssa (jääkaapissa). Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Noxafil sisältää

Vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi injektioampulli sisältää 300 mg posakonatsolia.

Muut aineet ovat: Sulfbutyylieetteribeetasylklodekstriininaatrium (SBECD), dinatriumedetaatti, kloorivetyhappo (väkevä), natriumhydroksidi, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai keltainen neste. Värin vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen laatuun.

Tämä lääke on kertakäyttöisessä injektioampullissa, jossa on bromobutyylimikmitulppa ja alumiinisuljin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel :+32 (0)2 776 62 11
dproc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dproc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

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, esimerkiksi 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 yhtäaikaa 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 yhtäaikaa Noxafilin kanssa saman infuusioletkun (tai kanyylin) kautta.

Infuusioliuos 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.

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

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

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

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