

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIVORM

Gastroresistentne tablett.

Kollase kattega kapslikujuline tablett, mille pikkus on ligikaudu 17,5 mm ja laius 6,7 mm ning mille ühel küljel on pimetrükk „100P“ ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Posaconazole Accord'i gastroresistentsed tabletid on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- invasiivne aspergilloos;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidioidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Posaconazole Accord'i gastroresistentsed tabletid on samuti näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks:

- patsientidel, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoteraapiat ägeda müeloidse leukeemia (*acute myelogenous leukemia*, AML) või müelodüsplastilise sündroomi (MDS) raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- vereloome tüvirakkude siirdamise (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) retsipientidel, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse (*graft versus host disease*, GVHD) korral suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada arst, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

### Posaconazole Accord tablettide ja posakonasooli suukaudse suspensiooni mitte-asendatavus

Tablette ja suukaudset suspensiooni ei tohi kasutada vaheldumisi, kuna nende kahe ravivormi puhul on annustamissagedused, toiduga manustamine ja saavutatavad plasmakontsentratsioonid erinevad. Seetõttu tuleb mõlema ravivormi puhul järgida spetsiifilisi annustamissoovitusi.

## Annustamine

Posakonasool on saadaval ka 40 mg/ml suukaudse suspensioonina ja 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioonina. Posakonasooli tabletid on eelistatud ravimvorm, mis tagab optimaalse plasmakontsentratsiooni ja üldjuhul ravimi kõrgema kontsentratsiooni plasmas kui posakonasooli suukaudne suspensioon.

Soovitavad annused on näidatud tabelis 1.

**Tabel 1.** Soovitav annus vastavalt näidustusele.

<b>Näidustus</b>	<b>Annus ja ravi kestus</b> (Vt lõik 5.2)
Invasiivse aspergilloosi ravi	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti või 300 mg infusioonilahuse kontsentraati) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti või 300 mg infusioonilahuse kontsentraati) üks kord ööpäevas. Iga tabletiannuse võib võtta söögiaegadest sõltumatult. Ravi soovitav kogukestus on 6...12 nädalat. Kliinilise näidustuse korral sobib ka vaheldumisi intravenoosne ja suukaudne manustamine.
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad patsiendid, kes ei talu esmavaliku ravimeid	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Iga annuse võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immuunsupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	Küllastusannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval, seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Iga annuse võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ravi kestus sõltub neutroopeniast või immuunsupressioonist taastumisest. AML-i või MDS-iga patsientidel tuleb profülaktilist ravi Posaconazole Accord'iga alustada mitu päeva enne neutroopenia eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 rakku mm <sup>3</sup> kohta.

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse mõju posakonasooli farmakokineetikale ei ole ette näha ja annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Piiratud andmed maksakahjustuse (sealhulgas kroonilise maksahaiguse Childi-Pugh' klass C) mõju kohta posakonasooli farmakokineetikale näitavad ekspositsiooni suurenemist plasmas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid ei viita annuse kohandamise vajadusele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Suurema plasmasisalduse tekkevõimaluse tõttu tuleb siiski olla ettevaatlik.

### *Lapsed*

Posakonasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Posaconazole Accord'i gastroresistentseid tablette võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).  
Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega ning neid ei tohi purustada, närida ega poolitada.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga, sest see võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli pikenemiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) patsientidele venetoklaksi ravi alustamise ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Ülitundlikkus

Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb posakonasooli ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

#### Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme kergest kuni mõõdukat tõusu ja/või kliinilist hepatiiti). Maksafunktsiooni tõusnud laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid. Maksakahjustusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega piiratud kliinilise kogemuse ja võimaluse tõttu, et posakonasooli tase plasmas võib neil patsientidel olla kõrgem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida posakonasooliga ravi alguses ja ravi käigus. Patsiente, kellel ravi ajal posakonasooliga tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja bilirubiini). Kaaluda tuleb posakonasooli manustamise lõpetamist, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

#### QTc-intervalli pikenemine

Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Posakonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Posakonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmia seisundid, nagu:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine;
- kardiomiopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral;

- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (teised, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasooliga ravi alustamist ning selle ajal.

#### Ravimite koostoimed

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleb posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

#### Midasolaam ja teised bensodiasepiinid

Pikenenud sedatsiooni ohu ja võimaliku respiratoorse depressiooni riski tõttu tuleb posakonasooli samaaegset manustamist koos mis tahes CYP3A4 vahendusel metaboliseeritava bensodiasepiiniga (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) kaaluda ainult kindla vajaduse korral. Kaaluda tuleb CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

#### Vinkristiini toksilisus

Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud neurotoksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimetega, sh krambid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastasteid aineid, sh posakonasooli tohib kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloididiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

#### Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A inhibiitorite, sh posakonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraat venetoklaksiga võib suurendada venetoklaksi toksilisust, sh riski tuumori lüüsi sündroomi (tumour lysis syndrome, TLS) ja neutropeenia tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Täpsemaid juhiseid vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambivastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon) ja efavirens

Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

#### Kontsentratsioon plasmal

Pärast posakonasooli tablettide manustamist on posakonasooli kontsentratsioon plasmal enamasti suurem kui posakonasooli suukaudse suspensiooniga saavutatu. Pärast posakonasooli tablettide manustamist võib mõnel patsiendil posakonasooli kontsentratsioon plasmal aja jooksul suurened (vt lõik 5.2).

#### Gastrointestinaalne düsfunktsioon

Andmed farmakokineetika kohta raskekujulise gastrointestinaalse düsfunktsiooniga (nt raskekujuline kõhulahtisus) patsientidel on piiratud. Patsiente, kellel esineb raskekujuline kõhulahtisus või oksendamine, tuleb hoolikalt jälgida läbimurdeseeniinfektsioonide ilmnemise suhtes.

#### Abiained

Ravim sisaldab vähem, kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Teiste ravimite toimed posakonasoolile

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (näiteks verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

##### *Rifabutiin*

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli  $C_{max}$ -i (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-i (kontsentratsiooniaja kõveraalne pindala) vastavalt 57%-ni ja 51%-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vt ka allpool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele.

##### *Efavirens*

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 45% ja 50%. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

##### *Fosamprenaviir*

Fosamprenaviiri kombineerimine posakonasooliga võib vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide ilmnemist. Korduv fosamprenaviiri annuste manustamine (700 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva) alandas posakonasooli suukaudse suspensiooni (200 mg üks kord ööpäevas 1. päeval, 200 mg kaks korda ööpäevas 2. päeval ja 400 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva)  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 21% ja 23%. Posakonasooli mõju fosamprenaviiri tasemetele fosamprenaviiri manustamisel koos ritonaviiriga ei ole teada.

##### *Fenütoiin*

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 41% ja 50%. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

##### *H2-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid*

Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H2-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole kliiniliselt olulisi toimeid täheldatud. Posakonasooli tablettide kasutamisel koos antatsiidide, H2-retseptori antagonistide ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole posakonasooli tablettide annust vaja kohandada.

##### Posakonasooli toimed teistele ravimitele

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli koosmanustamine CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide intravenoosel koosmanustamisel ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kooskasutamisel CYP3A4 substraatidega, mis on manustatud suukaudselt ja mille suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida. Mitmeid koostoimete uuringuid viidi läbi tervetel vabatahtlikel, kellel ilmnis tugevam posakonasooli toime võrreldes sama annuse manustanud

patsientidega. Posakonasooli toime CYP3A4 substraatidele võib patsientidel olla mõnevõrra madalam kui on täheldatud tervetel vabatahtlikel ning eeldatavasti on see patsientide hulgas erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooliga koosmanustamise mõju CYP3A4 substraatide plasmatasemetele võib samuti patsientidel erineda.

#### *Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid)*

Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli pikenedamiseni ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimiseni (vt lõik 4.3).

#### *Tungaltera alkaloidid*

Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihidroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimiseni. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (näiteks simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin)*

Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Koosmanustamisel posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rütmihäiretega (vt lõik 4.3).

#### *Igihalja (Vinca) alkaloidid*

Enamus igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) on CYP3A4 substraadid. Asooli tüüpi seenevastaste ainete, sh posakonasooli samaaegset manustamist vinkristiiniga on seostatud tõsiste kõrvaltoimetega (vt lõik 4.4). Posakonasool võib suurendada igihalja alkaloidide kontsentratsioone plasmas, mis võib viia neutroksilüüsi ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteeni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloididega (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi.

#### *Rifabutiin*

Posakonasool suurendas rifabutiini  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 31% ja 72%. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool rifabutiini toimet posakonasooli plasmatasemetele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatav hoolikalt jälgida vere vormelemendide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (näiteks uveiit) tekkimist.

#### *Siroliimus*

Korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni annuste manustamine tervetele vabatahtlikele (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena)  $C_{max}$ -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 6,7 korda ja 8,9 korda (vahemikus 3,1...17,5 korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli koosmanustamine siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleb võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust posakonasooliga ravi alustamisel oluliselt vähendada ning siroliimuse kontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasooliga ravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC-i vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutada alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa, ning hoolikalt jälgida kliinilisi nähte ja sümptomeid, laboratoorseid näitajaid ja koe biopsiaid.

#### *Tsüklosporiin*

Südametransplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (näiteks ligikaudu kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasooliga ravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

#### *Takroliimus*

Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena)  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 121% ja 358%. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasooliga ravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (näiteks ühe kolmandiku võrra hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse plasmatasemeid hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasooliga ravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

#### *HIV-i proteaasi inhibiitorid*

Kuna HIV-i proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende retroviirusvastaste ainete plasmatasemete tõusu posakonasooli toimele. Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri  $C_{max}$ -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 2,6 korda ja 3,7 korda (vahemikus 1,2...2,6 korda). Posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri  $C_{max}$ -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,5 korda ja 2,5 korda (vahemikus 0,9...4,1 korda). Posakonasooli lisamist ravile atasanaviiriga või atasanaviiriga pluss ritonaviiriga ravile seostati bilirubiini plasmataseme tõusuga. Retroviirusvastaste ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

#### *Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid*

Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,05 mg/kg) plasmakontsentratsiooni (AUC) 83%. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) intravenoosse midasolaami (0,4 mg ühekordne annus)  $C_{max}$ -i ja AUC-i keskmiselt vastavalt 1,3 ja 4,6 korda (vahemikus 1,7...6,4 korda); posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamine annuses 400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul suurendas intravenoosse midasolaami  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 1,6 ja 6,2 korda (vahemikus 1,6...7,6 korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus)  $C_{max}$ -i ja AUC-i vastavalt 2,2 ja 4,5 korda. Lisaks suurendas koosmanustatud posakonasooli suukaudne suspensioon (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3...4 tunnilt kuni 8...10 tunnini. Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav koosmanustamisel posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (näiteks midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist (vt lõik 4.4).

#### *CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin)*

Koosmanustamisel posakonasooliga soovitatakse regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimist. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

#### *Digoksiin*



Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasooliga ravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

#### *Sulfoniüluuread*

Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

#### **All-trans-retiinhape (ATRA) ehk tretinoiin**

Kuna ATRA metabolism toimub maksa CYP450 ensüümide, eeskätt CYP3A4 vahendusel, võib posakonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) samaaegne manustamine suurendada ekspositsiooni tretinoiinile, mis põhjustab suurenenud toksilisust (eeskätt hüperkaltseemiat). Ravi ajal posakonasooliga ja ravile järgnevatel päevadel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ning vajadusel kaaluda selle järgi tretinoiini annuse adekvaatset kohandamist.

#### *Venetoklaks*

Võrreldes eraldi manustatava 400 mg venetoklaksiga suurendas tugeva CYP3A inhibiitori 300 mg posakonasooli koosmanustamine 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga 7 päeva jooksul 12 patsiendile venetoklaksi  $C_{max}$  väärtust vastavalt 1,6-kordselt ja 1,9-kordselt ning AUC-d 1,9-kordselt ja 2,4-kordselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Vaata venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtet.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

#### Imetamine

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasooliga ravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

#### Fertiilsus

Posakonasoolil ei olnud mõju isaste rottide fertiilsusele annustes kuni 180 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 3,4 korda) ja emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab patsientidel 300 mg tableti manustamisel täheldatud püsikontsentratsiooni plasmas 2,6 korda). Kliiniline kogemus posakonasooli võimaliku mõju hindamisel inimese fertiilsusele puudub.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Et posakonasooli kasutamisel on täheldatud teatud kõrvaltoimeid (näiteks pearinglus, unisus jne), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet, siis on vajalik ettevaatus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on põhiliselt saadud suukaudse suspensiooniga läbi viidud uuringutest. Posakonasooli suukaudse suspensiooni ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, pürektsia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

#### Posakonasooli tabletid

Posakonasooli tableti ohutust on hinnatud 104 tervel vabatahtlikul ja 230 patsiendil, kes osalesid seenevastase profülaktika kliinilises uuringus.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja posakonasooli tableti ohutust on hinnatud 288 patsiendil, kes osalesid aspergilloosi kliinilises uuringus; neist 161 patsienti said infusioonilahuse kontsentradi ja 127 patsienti said tableti ravimvormi.

Tableti ravimvormi uuriti ainult AML-i ja MDS-iga patsientidel ning samuti patsientidel HSCT järgselt, kellel oli GVHD või risk selle tekkeks. Tablettide kasutamise maksimaalne kestus oli lühem kui suukaudsel suspensioonil. Tablettide kasutamisel oli ravimi ekspositsioon plasmas suurem kui suukaudse suspensiooni puhul.

Posakonasooli tablettide ohutust on hinnatud 230 patsiendil, kes osalesid keskses kliinilises uuringus. Patsiendid kaasati seenevastaseks profülaktikaks manustatud posakonasooli tablettide mittevõrdlevasse farmakokineetika ja ohutuse uuringusse. Patsiendid olid nõrgenenud immuunsusega ja neil esinenud põhihaigused olid muuhulgas pahaloomuline hematoloogiline kasvaja, kemoterapia järgne neutropeenia, GVHD ja HSCT järgne seisund. Posakonasooliga ravi keskmine kestus oli 28 päeva. Kaksikümmend patsienti said ööpäevase annusena 200 mg ja 210 patsienti said ööpäevase annusena 300 mg (pärast ravimi kaks korda ööpäevas manustamist esimesel päeval mõlemas kohordis).

Posakonasooli tablettide ja infusioonilahuse kontsentradi ohutust uuriti ka invasiivse aspergilloosi ravi kontrollrühmaga uuringus. Invasiivse aspergilloosi ravi maksimaalne kestus oli sarnane sellega, mida täheldati suukaudse suspensiooni kasutamisel päästeraviks, ning pikem kui tablettide või infusioonilahuse kontsentradi kasutamisel profülaktikaks.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2.** Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi\*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Sage:	Neutropeenia
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia, põrnainfarkt
Harv:	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt:	Allergiline reaktsioon
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Harv:	Neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres, pseudoaldosteronism
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	

Sage:	Elektrolüütide tasakaalu häire, anoreksia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia
Aeg-ajalt:	Hüperglükeemia, hüpoglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt:	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, unehäire
Harv:	Psühhootiline häire, depressioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Paresteesia, pearinglus, unisus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
Aeg-ajalt:	Konvulsioonid, neuropaatia, hüpesteesia, tremor, kõnelemisvõimetus, unetus
Harv:	Tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, minestus
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Hägune nägemine, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine
Harv:	Diploopia, skotoom
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Harv:	Kuulmiskahjustus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt:	Pikenenud QT sündroom <sup>§</sup> , muutused elektrokardiogrammis <sup>§</sup> , palpitatsioonid, bradükardia, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia, tahhükardia
Harv:	<i>Torsades de pointes</i> , äkksurm, ventrikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon, vaskuliit
Harv:	Kopsuemboolia, süvaveenitromboos
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt:	Köha, ninaverejooks, luksumine, ninakinnisus, pleuriitiline valu, tahhüpnöe
Harv:	Pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage:	Iiveldus
Sage:	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, meteorism, kõhukinnisus, pärakupiirkonna ebamugavustunne
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, kõhupuhitus, enteriit, ebamugavustunne ülakõhus, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu turse
Harv:	Seedetrakti verejooks, soolesulgus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage:	Suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ASAT, suurenenud ALAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliseline fosfataas, suurenenud GGT)
Aeg-ajalt:	Hepatotsellulaarne kahjustus, hepatiit, ikterus, hepatomegalia, kolestaas, hepatotoksilisus, maksa funktsiooni häire
Harv:	Maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, hepatosplenomegalia, maksa hellus, motoorika häire
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage:	Lööve, sügelus

Aeg-ajalt:	Suuhaavand, alopeetsia, dermatiit, erüteem, täppverevalumid
Harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline lööve
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Selja-, kaela-, jäsme-, lihaste ja luustiku valu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud kreatiniinisaldus veres
Harv:	Neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt:	Menstruatsioonihäire
Harv:	Rinnavalu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage:	Pürektsia (palavik), astenia, väsimus
Aeg-ajalt:	Turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavustunne rindkeres, ravimitalumatus, närvilisus, limaskestapõletik
Harv:	Keeleturse, näoturse
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt:	Ravimite plasmatasemete muutused, vere fosforisisalduse langus, kõrvalekalle rindkere röntgenülesvõttel

\* Põhineb suukaudse suspensiooni, gastroresistentsete tablettide ja infusioonilahuse kontsentraadiga täheldatud kõrvaltoimetel.

§ Vt lõik 4.4.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Maksa ja sapiteede häired*

Posakonasooli suukaudse suspensiooni turuletulekujärgselt on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Posakonasooli tablettide üleannustamise kogemus puudub.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni kuni 1600 mg ööpäevas, kõrvaltoimeid, mis oleks erinenud nendest, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis posakonasooli suukaudset suspensiooni 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uuringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Spetsiifiline ravi posakonasooli üleannustamise korral puudub. Üleannustamise ravi on toetav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, Triasooli ja tetrasooli derivaadid ; ATC-kood: J02AC04.

### Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüüm lanosterool-14 $\alpha$ -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

### Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et posakonasool on toimiv *Rhizomucor*'i, *Mucor*'i ja *Rhizopus*'e liikide suhtes; kliinilised andmed on siiski veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Olemas on järgmised *in vitro* andmed, kuid nende kliiniline tähendus on teadmata. Seireuuringus, mis viidi läbi aastatel 2010...2018 kogutud > 3000 hallituse kliinilise isolaadiga, olid 90% mitte-*Aspergillus* seentel *in vitro* minimaalsed inhibeervad kontsentratsioonid (*minimum inhibitory concentration*, MIC) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 1 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

### Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

### *Aspergillus* spp. epidemioloogilised piirväärtused

Kasutades Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) meetodit, on kindlaks määratud posakonasooli epidemioloogilised piirväärtused (*Epidemiological Cut-off (ECOFF) Values*), mis eristavad looduslikku populatsiooni omandatud resistentsusega isolaatidest.

EUCAST-i ECOFF-i väärtused:

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

Antud hetkel on ebapiisavalt andmeid *Aspergillus* spp. kliiniliste murdepunktide määramiseks. ECOFF-i väärtused ei ole võrdelised kliiniliste murdepunktidega.

### Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeervad kontsentratsiooni (MIC) murdepunktid posakonasoolile (tundlik (T), resistentne (R)):

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

Kliiniliste murdepunktide määramiseks teistele *Candida* liikidele on hetkel andmeid ebapiisavalt.

### Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuku täiendavat eelist.

### Kliiniline kogemus

#### Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettide uuring invasiivse aspergilloosiga patsientidel

Posakonasooli ohutust ja efektiivsust invasiivse aspergilloosiga patsientide ravis hinnati topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (uuring 69) 575 patsiendil, kellel oli kinnitatud, tõenäoline või võimalik invasiivne seeninfektsioon EORTC/MSG kriteeriumite alusel.

Patsiente raviti posakonasooli (n = 288) infusioonilahuse kontsentradi või tablettidega, mida manustati annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas). Võrdlusrühma patsiente raviti vorikonasooliga (n = 287), mida manustati intravenoosselt annuses 6 mg/kg kaks korda ööpäevas 1. päeval ning seejärel 4 mg/kg kaks korda ööpäevas, või suukaudse annusena 300 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja seejärel 200 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli 67 päeva (posakonasool) ja 64 päeva (vorikonasool).

Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis (kõik isikud, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit) manustati 288 patsiendile posakonasooli ja 287 patsiendile vorikonasooli. Täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioon on ITT populatsiooni alamrühm isikutest, keda liigitati sõltumatu hindamise käigus kui kinnitatud või tõenäolise invasiivse aspergilloosi diagnoosi kandjaid: posakonasooli rühmas 163 isikut ja vorikonasooli rühmas 171 isikut. Tabelites 3 ja 4 on esitatud vastavalt üldsuremus ja üldine kliiniline ravivastus neis kahes populatsioonis.

**Tabel 3.** Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldsuremus 42. ja 84. päeval ravikavatsuslikus (ITT) ja täieliku analüüsivalimi (FAS) populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Suremus ITT populatsioonis 42. päeval	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Suremus ITT populatsioonis 84. päeval	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Suremus FAS populatsioonis 42. päeval	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Suremus FAS populatsioonis 84. päeval	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

\* Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

**Tabel 4.** Invasiivse aspergilloosi ravi posakonasooliga, uuring 1: üldine kliiniline ravivastus 6. ja 12. nädalal FAS populatsioonis

Populatsioon	Posakonasool		Vorikonasool		Erinevus* (95% CI)
	N	Edukus (%)	N	Edukus (%)	
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 6. nädalal	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Üldine kliiniline ravivastus FAS populatsioonis 12. nädalal	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

\* Eduka üldise kliinilise ravivastusena määratleti elulemust koos osalise või täieliku ravivastusega  
Kohandatud ravierinevus põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil, stratifitseeritud randomiseerimisfaktori järgi (suremuse/halva tulemi risk), kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli kaalumisskeemi.

*Posakonasooli tablettide andmeid ühendava uuringu kokkuvõte*

Uuring 5615 oli mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata posakonasooli tableti farmakokineetilisi omadusi, ohutust ja talutavust. Uuringus 5615 osalesid patsiendid, kes olid sarnased keskses posakonasooli suukaudse suspensiooni kliinilises programmis osalenud patsientidega. Uuringust 5615 saadud farmakokineetilised ja ohutusandmed ühendati suukaudse suspensiooni kohta olemasolevate andmetega (sealhulgas efektiivsusandmetega).

Uuritavate populatsioon sisaldas: 1) AML-i või MDS-iga patsiente, kes olid hiljuti saanud keemiaravi ja kellel oli tekkinud või arvati tekkivat väljendunud neutropeenia, ja 2) patsiente, kellele oli tehtud HSCT ja kes said immunosupressiivset ravi GVHD ennetamiseks või raviks. Hinnati kahte erinevat annuserühma: 200 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval, millele järgnes 200 mg manustamine üks kord ööpäevas (osa 1A), ning 300 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval, millele järgnes 300 mg manustamine üks kord ööpäevas (osa 1B ja osa 2).

Järjestikused farmakokineetilised proovid võeti esimesel päeval ja tasakaaluseisundi 8. päeval kõikidelt osa 1 uuritavalt ja osa 2 uuritavate alamrühmalt. Lisaks koguti suuremalt uuritavate populatsioonilt pistelised farmakokineetilised proovid mitmel päeval tasakaaluseisundi jooksul enne järgmise annuse manustamist ( $C_{min}$ ). Keskmiste  $C_{min}$  kontsentratsioonide põhjal sai arvutada prognoositud keskmise kontsentratsiooni ( $C_{kesk}$ ) 186 uuritava kohta, kes said 300 mg annust.  $C_{kesk}$  patsientide farmakokineetiline analüüs leidis, et 81%-l üks kord ööpäevas 300 mg saanud uuritavatest oli tasakaaluseisundi prognoositud  $C_{kesk}$  vahemikus 500...2500 ng/ml. Ühel uuritaval (< 1%) oli prognoositud  $C_{kesk}$  alla 500 ng/ml ja 19%-l uuritavatest oli prognoositud  $C_{kesk}$  üle 2500 ng/ml. Uuritavad saavutasid tasakaaluseisundi keskmise prognoositud  $C_{kesk}$ -i 1970 ng/ml.

Tabelis 5 on toodud ekspositsiooni ( $C_{kesk}$ ) võrdlus pärast posakonasooli tablettide ja posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist patsientidele terapeutilistes annustes, mida on kujutatud kvartiilanalüüsina. Pärast tablettide manustamist olid ekspositsiooni väärtused üldjuhul kõrgemad (kuid osaliselt kattuvad) posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamise järgsetest väärtustest.

**Tabel 5.** Posakonasooli tablettide ja suukaudse suspensiooni kesksete uuringute  $C_{kesk}$  kvartiilanalüüsid

Posakonasooli tablett	Posakonasooli suukaudne suspensioon		
	Profülaktika AML ja HSCT korral Uuring 5615	Profülaktika GVHD korral Uuring 316	Profülaktika neutropeenia korral Uuring 1899
300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval)	200 mg kolm korda ööpäevas	200 mg kolm korda ööpäevas	200 mg neli korda ööpäevas (haiglaravil),

	<b>300 mg kaks korda ööpäevas)*</b>			<b>seejärel 400 mg kaks korda ööpäevas</b>
<b>Kvartiil</b>	<b>pC<sub>kesk</sub> vahemik (ng/ml)</b>	<b>C<sub>kesk</sub> vahemik (ng/ml)</b>	<b>C<sub>kesk</sub> vahemik (ng/ml)</b>	<b>C<sub>kesk</sub> vahemik (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442...1223	22...557	90...322	55...277
<b>Q2</b>	1240...1710	557...915	322...490	290...544
<b>Q3</b>	1719...2291	915...1563	490...734	550...861
<b>Q4</b>	2304...9523	1563...3650	734...2200	877...2010

pC<sub>kesk</sub>: prognoositud C<sub>kesk</sub>  
C<sub>kesk</sub> = tasakaaluseisundis mõõdetud keskmine kontsentratsioon  
\* 20 patsienti said 200 mg üks kord ööpäevas (1. päeval 200 mg kaks korda ööpäevas)

### Posakonasooli suukaudse suspensiooni uuringute kokkuvõte

#### *Invasiivne aspergilloos*

Mittevõrdlevas teise valiku ravi uuringus (uuring 0041) hinnati posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist jaotatud annustes 800 mg ööpäevas invasiivse aspergilloosi raviks patsientidel, kes ei reageerinud ravile amfoteritsiin B (kaasa arvatud liposoompreparaadid) või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talunud neid ravimpreparaate. Kliinilist tulemit võrreldi välise kontrollrühmaga, mis moodustati meditsiiniliste andmete retrospektiivse ülevaatamise käigus. Väline kontrollrühm koosnes 86 patsiendist, kes said kasutuses olevat ravi (nagu ülalpool toodud) põhiliselt samal ajal ja samades uuringukohtades, kui posakonasooliga ravitavad patsiendid. Enamik aspergilloosi juhtudest nii posakonasooli rühmas (88%) kui ka välises kontrollrühmas (79%) loeti eelnenud ravile mitteallunuks.

Nagu näidatud tabelis 6, ravi lõpus reageeris efektiivselt ravile (täieliku või osalise taandumisega) 42% posakonasooliga ravitud patsienti võrreldes 26% välise kontrollrühma patsientidega. Siiski, kuna tegu ei olnud prospektiivse randomiseeritud kontrolliga uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi välise kontrollrühmaga käsitleda ettevaatlikult.

**Tabel 6.** Posakonasooli suukaudse suspensiooni üldine efektiivsus ravi lõpus invasiivse aspergilloosi korral võrreldes välise kontrollrühmaga

	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Väline kontrollrühm
Üldine ravile reageerimine	45/107 (42%)	22/86 (26%)
<b>Efektiivsus liigiti</b> Kõik mükoloogiliselt kindlaks tehtud <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

<sup>1</sup> Hõlmab teisi vähem levinud või tundmatuid liike

#### *Fusarium spp.*

11 patsienti 24-st, kellel oli tõestatud või tõenäoline fusarioos, raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooniga 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 212 päeva, mediaan 124 päeva. Kaheksateistkümnest patsiendist, kes ei talunud või kelle infektsioon ei allunud amfoteritsiin B-le või itrakonasoolile, reageeris ravile seitse patsienti.

#### *Kromoblastomükoos/mütsetoom*

9 patsienti 11-st raviti edukalt posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 377 päeva, mediaan 268 päeva. Viiel patsiendil nendest oli *Fonsecaea pedrosoi* tekitatud kromoblastomükoos ja 4-l oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

#### *Koktsidioidmükoos*



11 patsienti 16-st raviti edukalt (ravi lõpus algtasemel esinenud haigusnähtude ja sümptomite täielik või osaline taandumine) posakonasooli suukaudse suspensiooni 800 mg ööpäevas jaotatud annustega kuni 460 päeva, mediaan 296 päeva.

#### *Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika (uuringud 316 ja 1899)*

Kahes randomiseeritud kontrolliga profülaktika uuringus osalesid patsiendid, kellel oli suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Uuring 316 oli randomiseeritud, topeltpime uuring allogeense HSCT retsipientidel, kellel oli GVHD ning kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli kapsleid annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 16 nädalat pärast randomiseerimist; haigestumust hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodil (ajavahemik uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni + 7 päeva). Enamikul uuringusse kaasatud patsientidest (377/600, (63%)) oli ravi alguses äge 2. või 3. astme või krooniline ulatuslik GVHD (195/600, (32,5%)). Keskmise ravi kestus oli 80 päeva posakonasoolirühmas ja 77 päeva flukonasoolirühmas.

Uuring 1899 oli randomiseeritud (hindaja osas) pimeuuring neutropeeniaga patsientidel, kes said AML-i või MDS-i raviks tsütotoksilist kemoteraapiat ning kellele anti posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli suspensiooni annuses 400 mg üks kord ööpäevas või itrakonasooli suukaudset lahust annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodi vältel, mida hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Olulisim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 100 päeva pärast randomiseerimist. Kõige sagedasem põhihaigus (435/602, (72%)) oli uus AML-i diagnoos. Keskmise ravi kestus oli 29 päeva posakonasoolirühmas ja 25 päeva flukonasooli-/itrakonasoolirühmas.

Mõlemas profülaktika uuringus oli kõige sagedasem läbimurde infektsioon aspergilloos. Mõlema uuringu tulemused on toodud tabelis 7 ja 8. Võrreldes kontrollrühma patsientidega täheldati läbimurde *Aspergillus*'e infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooliga profülaktilist ravi.

**Tabel 7.** Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm <sup>a</sup>	p-väärtus
<b>Tõestatud/tõenäoliste invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide osakaal (%)</b>			
Raviperiood <sup>b</sup>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Määratud ajaperiood <sup>c</sup>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva.

Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

**Tabel 8.** Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Posakonasooli suukaudne suspensioon	Kontrollrühm <sup>a</sup>
<b>Tõestatud/tõenäolise invasiivsete aspergilloosiga patsientide osakaal (%)</b>		
Raviperiood <sup>b</sup>		

1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
Määratud ajaperiood <sup>c</sup>		
1899 <sup>d</sup>	4/304(1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonasool, ITZ = itrakonasool, POS = posakonasool.

- a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
- b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva. Uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.
- c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist. Uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.
- d: Kõik randomiseeritud patsiendid.
- e: Kõik ravitud patsiendid.

Uuringus 1899 ilmnes oluline üldsuresuse vähenemine posakonasoolirühmas (POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%);  $p = 0,048$ ). Kaplani-Meieri näitaja järgi oli elulemuse tõenäosus kuni 100. päevani pärast randomiseerimist oluliselt suurem posakonasooli saanud patsientidel. Parem elulemus ilmnes nii kõigi surmapõhjuste analüüsimisel ( $P = 0,0354$ ) kui ka invasiivsete seeninfektsioonidega seotud surmade analüüsimisel ( $P = 0,0209$ ).

Uuringus 316 oli üldsuresus sarnane (POS 25%, FLU 28%), kuid invasiivsete seeninfektsioonidega seotud suuresus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299;  $P = 0,0413$ ).

## Lapsed

Posakonasooli tablettide kasutamise kogemus lastel on piiratud.

Invasiivse aspergilloosi ravi uuringus said kolm patsienti vanuses 14...17 aastat ravi posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega annuses 300 mg ööpäevas (kaks korda ööpäevas 1. päeval ja edasi üks kord ööpäevas).

Invasiivsete seeninfektsioonide uuringus said kuusteist patsienti vanuses 8...17 aastat posakonasooli suukaudset suspensiooni 800 mg ööpäevas. Nende 16 lapse kohta kogutud andmete põhjal võib arvata, et ravimi ohutus lastel on sarnane 18-aastastel ja vanematel patsientidel täheldatuga.

Lisaks said kaksteist patsienti vanuses 13...17 aastat 600 mg posakonasooli suukaudset suspensiooni ööpäevas invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks (uuringud 316 ja 1899). Ravimi ohutus nendel alla 18-aastastel patsientidel oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. 10 uuringus osalenud patsiendi kohta saadud farmakokineetilised andmed viitavad sellele, et ravimi farmakokineetika lastel on sarnane 18-aastastel ja vanematel patsientidel täheldatud farmakokineetikaga.

Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud.

## Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajalisel vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18...85 aastat enne posakonasooli suukaudse suspensiooni (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtasemega ei täheldatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Täheldati korrelatsiooni ravimi kontsentratsiooni ja MIC-i jagatise (AUC/MIC) ning kliinilise tulemuse vahel. *Aspergillus*'e nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~ 200. On väga tähtis, et

*Aspergillus*'e nakkusega isikutel saavutatakse maksimaalsed plasmatasemed (soovitavad annustamisskeemid vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Imendumine

Posakonasooli tablettide imendumise keskmine aeg  $T_{max}$  on 4...5 tundi. Farmakokineetika on pärast kuni 300 mg annuse ühekordset ja korduvat manustamist lineaarne.

Pärast posakonasooli tablettide ühekordse 300 mg annuse manustamist suure rasvasaldusega eine söönud tervetele vabatahtlikele olid  $AUC_{0...72}$  tundi ja  $C_{max}$  suuremad võrreldes ravimi tühja kõhuga manustamisega (vastavalt 51% ja 16%  $AUC_{0...72}$  tundi ja  $C_{max}$  kohta). Populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel suurenes posakonasooli  $C_{kesk}$  toiduga manustamisel 20% võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Pärast posakonasooli tablettide manustamist võib mõnel patsiendil posakonasooli kontsentratsioon plasmas aja jooksul suurened. Sellise ajalise seose põhjus ei ole täielikult arusaadav.

### Jaotumine

Pärast tableti manustamist on posakonasooli keskmine näiline jaotusruumala 394 liitrit (42%); vahemik 294...583 liitrit tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringute lõikes.

Posakonasool seondub väga hästi valkudega (> 98%), peamiselt seerumi albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Posakonasoolil ei ole ühtegi peamist veres ringlevat metaboliiti ja selle kontsentratsioonid ei muutu tõenäoliselt CYP450 ensüümide inhibiitorite toimel. Teistest veres ringlevatest metaboliitidest on enamuse posakonasooli glükuroniidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega umbes 17%.

### Eritumine

Pärast tablettide manustamist eritub posakonasool aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ( $t_{1/2}$ ) 29 tundi (vahemikus 26...31 tundi) ja keskmine kliirens jääb vahemikku 7,5...11 l/t. Pärast  $^{14}C$ -posakonasooli manustamist tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77% radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66% radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetähtsaks eliminatsiooni teeks, 14% radioaktiivselt märgistatud annusest eritus uriiniga (< 0,2% radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon saabub 300 mg annusega (üks kord ööpäevas pärast kaks korda ööpäevas manustatud küllastusannust 1. päeval) 6. päevaks.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

Posakonasooli farmakokineetikat hindava populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal ennustati posakonasooli püsikontsentratsioone patsientidel, kellele manustati invasiivse aspergilloosi raviks ja invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks posakonasooli infusioonilahuse kontsentraati või tablette annuses 300 mg üks kord ööpäevas pärast annustamist kaks korda ööpäevas esimesel päeval.

**Tabel 9.** Posakonasooli püsikontsentratsiooni plasmakontsentratsioonide ennustatav mediaan populatsioonis (10. protsentiil, 90. protsentiil) pärast posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi või tablettide manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas (1. päeval kaks korda ööpäevas)

Raviskeem	Populatsioon	$C_{kesk}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Tablett (tühja kõhuga)	Profülaktika	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)

	Invasiivse aspergilloosi ravi	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Infusioonilahuse kontsentraat	Profülaktika	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Invasiivse aspergilloosi ravi	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Posakonasooliga ravitud patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab sellele, et rass, sugu, neerukahjustus ja haigus (profülaktika või ravi) ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

#### *Lapsed (< 18-aastased)*

Posakonasooli tablettide kasutamise kogemus lastel on piiratud (n = 3).

Lastel on hinnatud posakonasooli suukaudse suspensiooni farmakokineetikat. Pärast posakonasooli suukaudse suspensiooni manustamist annuses 800 mg ööpäevas jaotatud annustena invasiivsete seeninfektsioonide ravis oli keskmine plasmakontsentratsioon 12 patsiendil vanuses 8...17 aastat (776 ng/ml) sarnane 194 patsiendi vanuses 18...64 aastat plasmakontsentratsiooniga (817 ng/ml). Alla 8-aastaste laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad. Sarnaselt oli profülaktilistes uuringutes posakonasooli püsiv keskmine kontsentratsioon ( $C_{kesk}$ ) kümnel noorukil (vanuses 13...17 aastat) võrreldav täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) saavutatud kontsentratsiooniga ( $C_{kesk}$ ).

#### *Sugu*

Posakonasooli tablettide farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

#### *Eakad patsiendid*

Eakate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi ohutuse erinevusi.

Posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettide populatsiooni farmakokineetika mudel viitab sellele, et posakonasooli kliirens on seotud vanusega. Posakonasooli  $C_{kesk}$  on üldiselt võrreldav noortel ja eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastased), kuid väga eakatel ( $\geq 80$ -aastased) on  $C_{kesk}$  11% võrra suurenenud. Seetõttu on soovitatav väga eakaid patsiente ( $\geq 80$ -aastased) kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Posakonasooli tablettide farmakokineetika on noortel ja eakatel isikutel ( $\geq 65$ -aastased) võrreldav.

Vanusel põhinevaid farmakokineetika erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, seetõttu ei ole vaja annust kohandada.

#### *Rass*

Puuduvad piisavad andmed posakonasooli tablettide kasutamise kohta erinevate rasside esindajatel. Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli suukaudse suspensiooni AUC-i ja  $C_{max}$ -i tagasihoidlikku vähenemist (16%) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

#### *Kehakaal*

Populatsiooni farmakokineetika mudel posakonasooli infusioonilahuse kontsentradi ja tablettidega viitab sellele, et posakonasooli kliirens sõltub kehakaalust. Patsientidel kehakaaluga  $> 120$  kg on  $C_{kesk}$  25% võrra vähenenud ja patsientidel kehakaaluga  $< 50$  kg on  $C_{kesk}$  19% võrra suurenenud. Seetõttu soovitatakse üle 120 kg kehakaaluga patsiente hoolikalt jälgida läbimurde seeninfektsioonide suhtes.

#### *Neerukahjustus*

Posakonasooli suukaudse suspensiooni ühekordse annuse manustamisel ei täheldatud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (n = 18, kreatiniinikliirens  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapiina kohta) toimet posakonasooli farmakokineetikale; seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega isikutel (n = 6, kreatiniinikliirens  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapiina kohta) oli posakonasooli AUC väga varieeruv (variatsioonikordaja  $> 96\%$ ) võrreldes teiste renaalsete häiretega

rühmadega (variatsioonikordaja < 40%). Kuna posakonasool ei elimineeru oluliselt neerude kaudu, arvatakse, et raske neerukahjustus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat ja annust ei ole vaja kohandada. Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel.

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli tablettidele; posakonasooli tablettidega ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

#### *Maksakahjustus*

Pärast ühekordse suukaudse 400 mg posakonasooli suukaudse suspensiooni annuse manustamist kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega (kuus inimest rühmas) patsientidele oli keskmine AUC 1,3...1,6 korda suurem võrreldes selle väärtusega normaalse maksafunktsiooniga sobitatud kontrollisikutel. Seundumata kontsentratsioone ei määratud ja ei saa välistada, et seundumata posakonasooli ekspositsiooni suurenemine on ulatuslikum kui täheldatud kogu AUC-i 60% suurenemine. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) pikenes vastavates rühmades ligikaudu 27 tunnilt kuni ~ 43 tunnini. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid suurema plasmaekspositsiooni võimaluse tõttu on soovitatav rakendada ettevaatust.

Sarnased soovitused kehtivad posakonasooli tablettidele; posakonasooli tablettidega ei ole siiski spetsiifilist uuringut läbi viidud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või suuremad, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellele manustati ravimit  $\geq 3$  kuud madalama süsteemse toime juures, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkuulistest neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele plasmakontsentratsioonide juures, mis olid suuremad kui saadi terapeutiliste annustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile maksimaalse plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 8,5 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega. Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,1 korda suurem kui inimestel saavutatakse terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2,1 korda ja 8,5 korda suurem kui see, mis saavutati inimestel terapeutiliste annustega.

Reproduktiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Toime korral, mis oli nõrgem kui inimestel terapeutiliste annustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja väärarenguid, düstookiat, tiinuseaja pikenedamist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide korral, mis olid suuremad kui inimestel terapeutiliste annustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete korral, peeti neid toimeid reproduktioonile tulenevaks ravi toimest steroidogeneesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)  
Trietüültsitraat (E1505)  
Ksulitool (E967)  
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Propüülgallaat (E310)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Ränidioksiid, kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk (E553b)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kolme (PVC/PE/PVdC) valge läbipaistmatu alumiiniumist blistriga pakend või üheannuseline porforeeritud blister, mis on pakendatud 24 või 96 tableti kaupa pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta, Barcelona  
08039 Barcelona  
Hispaania

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1379/001-004

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuli 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
KÜPROS

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
HISPAANIA

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
HOLLAND

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, POOLA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLIMINE PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistentsed tabletid  
posakonasool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

24 gastroresistentset tabletti

96 gastroresistentset tabletti

24x1 gastroresistentset tabletti

96x1 gastroresistentset tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Posakonasooli suukaudset suspensiooni ja tablette EI TOHI kasutada vaheldumisi.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est, 6a planta, Barcelona  
08039 Barcelona  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1379/001  
EU/1/19/1379/002  
EU/1/19/1379/003  
EU/1/19/1379/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE PERFOREERITUD BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistentsed tabletid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERS**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Posaconazole Accord 100 mg gastroresistentsed tabletid  
posakonasool

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Posaconazole Accord 100 mg gastroresistentsed tabletid posakonasool

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Posaconazole Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Posaconazole Accord'i võtmist
3. Kuidas Posaconazole Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Posaconazole Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Posaconazole Accord ja milleks seda kasutatakse

Posaconazole Accord sisaldab posakonasooli. See kuulub seenevastaste ravimite rühma. Seda kasutatakse paljude erinevate seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks.

See ravim toimib nakkusi põhjustavate teatud tüüpi seente surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Posaconazole Accord'i saab kasutada järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks täiskasvanutel:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente;
- nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium*'i perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel amfoteritsiin B-ga või juhul kui ravi amfoteritsiin B-ga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu „kromoblastomükoos“ ja „mütsetoom“ ning mis ei ole paranenud ravimisel itrakonasooliga, või juhul kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- nakkused, mis on põhjustatud seene poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravimisel ühe või mitme järgmise preparaadiga: amfoteritsiin B, itrakonasool või flukonasool; või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada.

Seda ravimit võib kasutada ka seeninfektsioonide ärahoidmiseks täiskasvanutel, kellel on suur risk seennakkuse tekkeks, näiteks:

- patsientidel, kellel on nõrk immuunsüsteem ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastiliste sündroomide raviks saanud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.

## 2. Mida on vaja teada enne Posaconazole Accord'i võtmist

### Posaconazole Accord'i ei tohi võtta

- kui olete posakonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini, kinidiini, mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini) või statiini (näiteks simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini);
- kui te olete just alustanud venetoklaksi võtmist või teie venetoklaksi annust suurendatakse aeglaselt kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks.

Ärge võtke Posaconazole Accord'i, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Posaconazole Accord'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lisateavet, ka teiste ravimite kohta, mis samuti võivad Posaconazole Accord'iga koostoimeid omada, vt allpool lõigust „Muud ravimid ja Posaconazole Accord”.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Posaconazole Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne teise seenevastase ravimi, näiteks ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli suhtes;
- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksaga. Teile võib olla vaja teha vereanalüüsi selle ravimi võtmise ajal;
- kui teil tekib tugev kõhulahtisus või oksendamine, kuna need seisundid võivad selle ravimi toimet vähendada;
- kui teil esinevad kõrvalekalded südame rütmis (EKG-s), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele;
- kui teil esineb südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus;
- kui teil on väga aeglane südamerütm;
- kui teil on südamerütmi häire;
- kui teil esinevad mis tahes häired vere kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduses;
- kui te võtate vinkristiini, vinblastiini või teisi igihalja (*Vinca*) alkaloide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Posaconazole Accord'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage otsekohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil tekib Posaconazole Accord'i võtmise ajal tugev kõhulahtisus või oksendamine, sest see võib takistada ravimi õiget toimimist. Lisateavet vt lõigust 4.

### Lapsed

Posaconazole Accord'i ei tohi kasutada (17-aastastel ja noorematel) lastel ja noorukitel.

### Muud ravimid ja Posaconazole Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### Ärge võtke Posaconazole Accord'i, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks);
- astemisool (kasutatakse allergiate raviks);
- tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks);
- pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi ja psüühikahäire sümptomite raviks);
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks);
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).

Posaconazole Accord'i toimel võib suurenedagi järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni.

- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiini või dihüdroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Posaconazole Accord'i toimel võib suureneda nende ravimite sisaldus veres, mis võib viia sõrmede või varvaste verevarustuse tõsise vähenemiseni ning põhjustada nende kahjustust;
- statiin, näiteks simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks
- venetoklaks, kui seda kasutatakse teatud tüüpi vähi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL), ravi alustamisel.

Ärge võtke Posaconazole Accord'i, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Muud ravimid

Vaadake ülalpool toodud loetelu ravimitest, mida ei tohi kasutada, kui te võtate Posaconazole Accord'i. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada

rütmihäireid ning mis Posaconazole Accord'iga kooskasutamisel võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimitest (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitest), mida te kasutate.

Suurendades Posaconazole Accord'i sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Posaconazole Accord'i kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Posaconazole Accord'i efektiivsust vähendada, kuna vähendavad ravimi sisaldust veres:

- rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba võtate rifabutiini, tuleb teile teha vereanalüüs ning te peate tähelepanu pöörama mõningatele rifabutiini poolt põhjustatud võimalikele kõrvaltoimetele;
- mõned ravimid, mida kasutatakse krambihoogude raviks või ärahoidmiseks, sealhulgas fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon;
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks.

Posaconazole Accord võib suurendada teatud ravimite kõrvaltoimete tekkeriski suurendades nende sisaldust veres. Need ravimid on järgmised:

- vinkristiin, vinblastiin ja teised igihalja (*Vinca*) alkaloidid (kasutatakse vähi raviks);
- venetoklaks (kasutatakse vähi raviks);
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- takroliimus ja siroliimus (kasutatakse siirdamisoperatsiooni ajal või pärast seda);
- rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks);
- ravimid, mida kasutatakse HIV-i raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atasanaviir, mis antakse koos ritonaviiriga);
- midasolaam, triasolaam, alprasolaam või teised bensodiasepiinid (kasutatakse rahusti või lihaste lõõgastajana);
- diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin või teised kaltsiumikanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- glipiisid või teised sulfonüüluuread (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks);
- all-trans-retiinhape (ATRA), teise nimega tretinoiin (kasutatakse teatud verevähkide raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Posaconazole Accord'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Posaconazole Accord'i võtma. Kui te olete rase, siis ärge Posaconazole Accord'i võtke, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha.

Kui te olete rasestuda võiv naine, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Posaconazole Accord'i võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Posaconazole Accord'i võtmise ajal last rinnaga, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Posaconazole Accord'i võtmise ajal võib tekkida pearinglus, unisus või hägune nägemine, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate või tööriistadega töötamise võimet. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat ning võtke ühendust oma arstiga.

### **Posaconazole Accord sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Posaconazole Accord'i võtta

Ärge kasutage vaheldumisi Posaconazole Accord tablette ja posakonasooli suukaudset suspensiooni ilma eelnevalt oma arsti või apteekriga rääkimata, sest see võib põhjustada toime puudumist või kõrvaltoimete riski suurenemist.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju ravimit võtta**

Tavaline annus on 300 mg (kolm 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning seejärel 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Ravi kestus võib sõltuda teil esineva infektsiooni tüübist ja arst võib seda teile individuaalselt kohandada. Ärge muutke ise oma annust ega raviskeemi enne arstiga nõu pidamata.

#### **Selle ravimi võtmine**

- Neelake tablett tervelt koos veega.
- Tabletti ei tohi purustada, närida, poolitada ega lahustada.
- Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **Kui te võtate Posaconazole Accord'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te arvate, et võite olla võtnud liiga palju Posaconazole Accord'i, pidage otsekohe nõu oma arstiga või pöörduge haiglasse.

#### **Kui te unustate Posaconazole Accord'i võtta**

- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui teile see meenub.
- Ent kui on juba peaaegu kätte jõudnud järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravimi võtmist tavalise skeemi järgi.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Tõsised kõrvaltoimed**

**Rääkige otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:**

- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus;
- maksaprobleemide nähud – nende hulka kuuluvad naha või silmavalgete kollasus, ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide, ilma põhjuseta tekkiv iiveldus, maoprobleemid, söögiisu kaotus või ebatavaline väsimus või nõrkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- allergiline reaktsioon.

#### **Muud kõrvaltoimed**

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

Sage: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- vere soolasisalduse muutus, mida näitavad vereanalüüsid – nähtudeks on segasus- või nõrkustunne;

- nahatundlikkuse häired, näiteks tuimus, sügelus, surisemis-, kipitus-, põletus- või ihukarvu tõstev tunne;
- peavalu;
- madal kaaliumisisaldus – ilmneb vereanalüüsid;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsid;
- kõrge vererõhk;
- isutus, kõhuvalu või maoärritus, kõhugaasid, suukuivus, maitsetundlikkuse muutused;
- kõrvetised (põletav tunne rindkeres, mis tõuseb kurku);
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk neutrofiilide väike arv (neutropeenia) – selle tagajärjel võib suurenedä oht nakkuste tekkeks ja seda näitavad vereanalüüsid;
- palavik;
- nõrkus, pearinglus, väsimus või unisus;
- lööve;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne päarakupiirkonnas.

#### Aeg-ajalt: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- aneemia – nähtudeks on peavalud, väsimus või pearinglus, hingeldus või kahvatus ning madal hemoglobiinisisaldus, mida näitavad vereanalüüsid;
- vereliistakute väike arv (trombotsütopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – see võib tekitada veritsust;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk leukotsüütide väike arv (leukopeenia), mida näitavad vereanalüüsid – selle tagajärjel võib suurenedä tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu suurenemine (eosinofiilia) – see võib kaasnedä põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- krampid;
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südamegevus, madal või kõrge vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- põrna hapnikuga varustamise häire (põrnainfarkt) – see võib põhjustada tugevat kõhuvalu;
- tõsised probleemid neerudega – nähtudeks on suurenenud või vähenenud tavalisest erineva värvusega uriini eritus;
- kõrge vere kreatiniinisaldus – ilmneb vereanalüüsid;
- köha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rindkeres (pleuriitiline valu);
- lümfisõlmede suurenemine (lümfadenopaatia);
- tundlikkuse (eriti nahatundlikkuse) vähenemine;
- värisemine;
- kõrge või madal veresuhkru tase;
- ähmane nägemine, valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- suuhaavandid;
- külmavärinad, üldine halb enesetunne;
- valu, selja- või kaelavalu, valu kätes või jalgades;
- vedelikupeetus (tursed);
- menstruaaltsükli häired (tsükliväline verejooks tupest);
- unetus (insomnia);
- kõnevõime täielik või osaline kaotus;
- suu turse;
- ebatavalised unenäod või unehäired;
- koordinatsiooni- või tasakaaluhäired;

- limaskestapõletik;
- ninakinnisus;
- hingamisraskus;
- ebamugavustunne rindkeres;
- puhitustunne;
- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krambid ja kõhulahtisus, mida tavaliselt põhjustab viirus; kõhuvalu;
- rõhatamine;
- närvilisus.

Harv: järgmised kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- kopsupõletik – nähtudeks on hingeldus ja muutunud värvusega lima eritumine;
- kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalhüpertensioon), mis võib kopsu ja südant tõsiselt kahjustada;
- vere häired, näiteks ebataoline vere hüübimine või pikenenud verejooksud;
- rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas laialdane villiline lööve ja naha irdumine;
- psüühikahäired, nagu häälte kuulmine või olematute asjade nägemine;
- minestamine;
- probleemid mõtlemisel või rääkimisel, tõmblevad liigutused, eelkõige kätes, mida te ei suuda kontrollida;
- ajurabandus – nähtudeks on jäseme valu, nõrkus, tuimus või surin;
- pime või tume laik teie nägemisväljas;
- südamepuudulikkus või südameinfarkt, mis võib lõppeda südameseiskuse ja surmaga, südame rütmihäired koos äkksurmaga;
- verehüübed jalgades (süvaveenide tromboos) – nähtudeks on tugev valu või turse jalgades;
- verehüübed kopsudes (kopsuemboolia) – nähtudeks on hingeldus või valu hingamisel;
- verejooks makku või soolestikku – nähtudeks on vere oksendamine või vere esinemine väljaheites;
- soolesulgus (sooleobstruktsioon), eelkõige niudesooles. Sulgus takistab teie soolesisu edasiliikumist ja selle nähtudeks on kõhupuhitus, oksendamine, raske kõhukinnisus, isutus ja krambid;
- hemolüütilis-ureemiline sündroomi korral tekib punaste vereliblede lagunemine (hemolüüs), mis võib esineda koos neerupuudulikkusega või ilma;
- pantsütopeenia – kõigi vereliblede (punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute) väike arv, mida näitavad vereanalüüsid;
- suured lillakat värvi laigud nahal (trombootiline trombotsütopeeniline purpur);
- näo või keele turse;
- depressioon;
- kahelinägemine;
- valu rinnas;
- neerupealiste talitluse häire – see võib põhjustada nõrkust, väsimust, söögiisu kaotust, naha värvuse muutust;
- ajuripatsi talitluse häire – see võib põhjustada mõnede hormoonide sisalduse vähenemist veres, mis mõjutavad meeste või naiste suguelundite talitlust;
- kuulmisprobleemid;
- pseudoaldosteronism, mis põhjustab kõrget vererõhku koos vähenenud kaaliumisisaldusega (nähtav vereanalüüsis).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- mõned patsiendid on pärast Posaconazole Accord'i võtmist teatanud segasuse tundest.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise



teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Posaconazole Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Posaconazole Accord sisaldab

Toimeaine on posakonasool. Üks tablett sisaldab 100 mg posakonasooli.

Teised koostisosad on metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), trietüültsitraat (E1505), ksülitool (E967), hüdroksüpropüültselluloos (E463), propüülgallaat (E310), mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, naatriumstearüülfumaraat, polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).

### Kuidas Posaconazole Accord välja näeb ja pakendi sisu

Posaconazole Accord'i gastroresistentsed tabletid on kollase kattega, kapslikujulised ligikaudu 17,5 mm pikkused ning 6,7 mm laiused ning nende ühel küljel on pimetrükk „100P“ ning teine külj on sile; tabletid on pakendatud blistritesse või üheannuselisse perforeeritud blistritesse ja 24 või 96 tableti kaupa pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,  
08039 Barcelona  
Hispaania

#### Tootja

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
Küpros

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040  
Hispaania

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.