

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Enterotabletti

Keltainen, päällystetty, kapselinmuotoinen, noin 17,5 mm pitkä ja 6,7 mm leveä tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”100P” eikä toisella puolella mitään merkintää.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Posaconazole Accord -enterotabletit on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

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

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

Posaconazole Accord -enterotabletit 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**

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

### **Posaconazole Accord -tablettien ja posakonatsolioraalisuspension ei-vaihdettavuus**

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

## Annostus

Posakonatsolia on saatavana myös 40 mg/ml oraalisuspensiona ja 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten. Posaconazole Accord -tabletti on suositeltava lääke muoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi, ja sillä saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin posakonatsolioraalisuspensiolla.

Suosittelut annos on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos käyttöaiheen mukaan

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos ja hoidon kesto</b> (katso kohta 5.2)
Invasiivisen aspergilloosin hoito	Kyllästysannos 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia tai 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia tai 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten) kerran vuorokaudessa. Kaikki tablettiannokset voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 6–12 viikkoa. Siirtyminen laskimoon annostelusta suun kautta annosteluun tai päinvastoin on hyväksyttävää, kun se on kliinisesti aiheellista.
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	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 perussairaudesta, 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 Posaconazole Accord pitää aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm <sup>3</sup> .

## 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.

### *Pediatriiset potilaat*

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole

varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Suun kautta

Posaconazole Accord -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 torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yliherkkyys

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

#### Maksatoksisuus

Maksareaktioita (esim. lievä tai kohtalainen ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu 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 posakonatsolihoitoon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriotestien (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla. Posakonatsolihoitoon lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairauteen kehittymiseen.

### Pidentynyt QTc-aika

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

- synnynnäinen tai hankittu pitkä QTc-aika
- sydänlihassairaus, varsinkin jos siihen liittyy sydämen vajaatoiminta
- sinusbradykardia
- entuudestaan rytmihäiriöitä
- muita samanaikaisia lääkehoitoja, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (joita ei ole mainittu kohdassa 4.3).

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen 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 vaihtoehtoja sienilääkettä (ks. kohta 4.5).

### Venetoklaksitoksisuus

Vahvojen CYP3A:n estäjien, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikainen käyttö CYP3A4-substraatti venetoklaksin kanssa saattaa lisätä venetoklaksin toksisia vaikutuksia, mm. tuumorilyysioireyhtymän (TLS) ja neutropenian riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ks. tarkemmat ohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta.

### Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni) ja efavirentsi

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

### Pitoisuudet plasmassa

Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen ovat yleensä korkeammat kuin posakonatsolioraalituspensiolla saavutetut pitoisuudet. Plasman posakonatsolipitoisuudet

posakonatsolitablettien annon jälkeen saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla (ks. kohta 5.2).

### 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.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml suspensiota 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 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 annettuna 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.

#### *H<sub>2</sub>-salpaajat ja protonipumpun estäjät*

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H<sub>2</sub>-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 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. 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 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 posakonatsolihoidon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rhabdomyolyyysiin (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. uveitiin) 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 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 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-proteasi-inhibiittorit*

Koska HIV-proteasi-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 henkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoon on havaittu suurentavan plasman bilirubiinitasoa. Retroviruslääkkeisiin, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, liittyviä haittavaikutuksia ja toksisuuden ilmaantumista on suositeltavaa seurata säännöllisesti samanaikaisen posakonatsolihoidon yhteydessä.

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa 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.

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

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

#### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto.

#### 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 erittyi 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 koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta on arvioitu > 2 400 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaoloaikana saaduista kokemuksista. Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume ja kohonnut bilirubiiniarvo.

### Posakonatsolitabletit

Posakonatsolitabletin turvallisuutta on arvioitu 104 terveellä vapaaehtoisella ja 230 potilaalla sieni-infektion estoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja tablettien turvallisuutta on arvioitu invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa 288 potilaalla, joista 161 potilasta sai infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja 127 potilasta tablettimuotoa.

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.

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).

Posakonatsolitablettien ja infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta arvioitiin myös kontrolloidussa tutkimuksessa, joka koski invasiivisen aspergilloosin hoitoa. Invasiivisen aspergilloosin hoidon enimmäiskesto oli samanlainen kuin on tutkittu käytettäessä oraalisuspensiota varahoitona (salvage treatment) ja pidempi kuin käytettäessä tabletteja tai infuusiokonsentraattia, liuosta varten, estohoitona.

### 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\*

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio
Harvinaiset:	yliherkkyysoireyhtymä
<b>Umpieritys</b>	
Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagneemia
Melko harvinaiset:	hyperglykemia, hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
Melko harvinaiset:	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
Harvinaiset:	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtäminen
<b>Silmät</b>	
Melko harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus
Harvinaiset:	kaksoiskuvat, skotooma
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>§</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>§</sup> , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia
Harvinaiset:	torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset:	hypertensio
Melko harvinaiset:	hypotensio, vaskuliitti
Harvinaiset:	keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinaiset:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys
Harvinaiset:	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia,

	keuhkotulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
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
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfaatin nousu, GGT-arvon nousu)
Melko harvinaiset:	maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö
Harvinaiset:	maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, heptosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Yleiset:	ihottuma, kutina
Melko harvinaiset:	suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat
Harvinaiset:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos rs</b>	
Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen
Harvinaiset:	munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset:	kuukautishäiriöt
Harvinaiset:	kipu rinnassa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset:	kuume, voimattomuus, uupumus
Melko harvinaiset:	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus
Harvinaiset:	kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b>	
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*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luotellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Posakonatsolitablettien yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionä 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, Derivats de triazol i tetrazol , ATC-koodi: J02AC04.

##### Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 $\alpha$ -demetylaasientsyymiin (CYP51) toimintaa. Tämä entsyymi katalysoi keskeistä vaihetta ergosterolin biosynteesissä.

##### Mikrobiologia

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

Seuraavat *in vitro* -tiedot ovat saatavilla, mutta niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Seurantatutkimuksessa, johon otettiin > 3 000 kliinistä sieniviljelynäytettä vuosilta 2010–2018, 90 %:lla muiden kuin *Aspergillus*-lajien sienistä todettiin seuraavat pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp. (n = 81), 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.

##### 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*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l

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

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

#### Raja-arvot

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

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

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

#### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

#### Kliiniset kokemukset

##### Tiivistelmä tutkimuksesta, jossa posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolitabletteja käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa invasiivista aspergilloosia sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 69) 575 potilaalla, joilla oli varmistettu, todennäköinen tai mahdollinen syvä sieni-infektio EORTC:n/MSG:n kriteerien mukaan.

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

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

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

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
populaatiossa (ITT) päivänä 42					
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)
* Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski) mukaan osoitettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.					

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

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	Hoidon onnistuminen (%)	N	Hoidon onnistuminen (%)	
Kliininen kokonaisvaste koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) viikolla 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Kliininen kokonaisvaste koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) viikolla 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)
* Hoidon onnistumisiin liittyvä kliininen kokonaisvaste määriteltiin tilanteeksi, jossa potilas oli elossa ja hänellä oli osittainen tai täydellinen vaste. Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski) mukaan osoitettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.					

*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 posakonatsolioraalikuspuksen keskeisessä kliinisessä tutkimusohjelmassa aiemmin tutkittu potilasjoukko. Tutkimuksesta 5615 saadut farmakokineettiset tiedot ja turvallisuustiedot yhdistettiin jo olemassa oleviin oraalikuspuksiota 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 5 on esitetty kvartiilianalyysinä vertailu lääkeainealtistuksesta ( $C_{av}$ ) tabletteina ja oraalisuspensiona annettujen terapeuttien posakonatsoliannosten jälkeen. Posakonatsoliannokset olivat tabletteina annettujen annosten jälkeen yleisesti suurempia kuin oraalisuspensiona annettujen annosten jälkeen mutta osittain päällekkäisiä niiden kanssa.

**Taulukko 5.** Keskimääräisten pitoisuuksien ( $C_{av}$ ) kvartiilianalyysit posakonatsolitableteilla ja -oraalisuspensiolla tehdyistä keskeisistä potilastutkimuksista

	<b>Posakonatsoli-tabletti</b>	<b>Posakonatsolioraalisuspensio</b>		
	<b>Estolääkityksenä AML- ja HSCT-potilaille Tutkimus 5615</b>	<b>Esto-lääkityksenä käänteishyljintätapauksissa Tutkimus 316</b>	<b>Esto-lääkityksenä neutropenia-potilaille Tutkimus 1899</b>	<b>Invasiivisen aspergilloosin hoidossa Tutkimus 0041</b>
	<b>300 mg kerran vuorokaudessa (1. päivänä 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)*</b>	<b>200 mg kolme kertaa vuorokaudessa</b>	<b>200 mg kolme kertaa vuorokaudessa</b>	<b>200 mg neljä kertaa vuorokaudessa (sairaalassa) sitten 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa</b>
<b>Kvartiili</b>	<b>pCav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (ng/ml)</b>	<b>Cav-vaihteluväli (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
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 oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä (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 6 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 6.** Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

<sup>1</sup> Sisältää vähemmän tunnettuja tai tuntemattomia lajeja

#### *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.

#### *Kromoblastomykoosi/mysetooma*

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

#### *Koksidioidomykoosi*

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 kääntheishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitojaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) kääntheishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliuokseen (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 määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitojakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myeloinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmissa profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 7 ja 8 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

**Taulukko 7.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensiona	Verrokki <sup>a</sup>	P-arvo
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen IFI</b>			
<b>Hoitojakso<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonatsoli; ITZ = itrakonatsoli; POS = posakonatsoli. a: FLU/ITZ (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 8.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

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

FLU = flukonatsoli; ITZ = itrakonatsoli; POS = posakonatsoli. a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

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

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

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

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

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

#### Pediatriset potilaat

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia.

Kolme iältään 14–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, ja tablettina annoksella 300 mg/vrk (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja sen jälkeen kerran vuorokaudessa) invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskeneessa tutkimuksessa.

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<sub>0-72 h</sub> ja C<sub>max</sub> olivat suuremmat kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen (AUC<sub>0-72h</sub> 51 % ja C<sub>max</sub> 16 %). Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin C<sub>av</sub> on 20 % suurempi, kun valmiste annetaan aterian yhteydessä, verrattuna paastotilaan.

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).  $^{14}\text{C}$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta), ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 6. päivään mennessä, kun annos on 300 mg (1. päivänä kaksi kertaa vuorokaudessa kyllästysannoksena, sen jälkeen kerran vuorokaudessa).

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Posakonatsolin farmakokinetiikkaa arvioineen populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella ennakoitiin posakonatsolin vakaan tilan pitoisuudet potilailla, jotka saivat posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (hoidon alussa kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1) invasiivisen aspergilloosin hoitoon ja syvien sieni-infektioiden estohoitoon.

**Taulukko 9.** Posakonatsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa: populaation ennakoitu mediaani (10. persentiili, 90. persentiili), kun potilaille annetaan posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1)

<b>Hoito-ohjelma</b>	<b>Populaatio</b>	<b><math>C_{av}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{min}</math> (ng/ml)</b>
Tabletti (tyhjään mahaan)	Estohoito	1 550 (874, 2 690)	1 330 (667, 2 400)
	Invasiivisen aspergilloosin hoito	1 780 (879, 3 540)	1 490 (663, 3 230)
Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Estohoito	1 890 (1 100, 3 150)	1 500 (745, 2 660)
	Invasiivisen aspergilloosin hoito	2 240 (1 230, 4 160)	1 780 (874, 3 620)

Potilailla toteutetun, posakonatsolia arvioineen populaatiofarmakokinetiikan analyysin tulokset viittaavat siihen, että etnisellä taustalla, sukupuolella, munuaisten vajaatoiminnalla ja tautitilanteella (estohoito/hoito) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta posakonatsolin farmakokinetiikkaan.

### *Lapset (< 18-vuotiaat)*

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia (n = 3). Oraalisuspensionaan annettun posakonatsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu lapsipotilailla. Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia oraalisuspensionaan 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, 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-vuotiailla).

### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

#### *Iäkkäät potilaat*

Hoidon yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä ikään. Posakonatsolin  $C_{av}$  on yleensä samaa luokkaa nuorilla ja iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiailla);  $C_{av}$  kuitenkin suurenee 11 % hyvin iäkkäillä ( $\geq 80$ -vuotiailla). Siksi on aiheellista seurata hyvin iäkkäiden potilaiden ( $\geq 80$ -vuotiaiden) vointia tiiviisti hättätapahtumien varalta.

Posakonatsolitablettien farmakokinetiikka on samankaltainen nuorilla ja iäkkäillä tutkittavilla ( $\geq 65$ -vuotiailla).

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

#### *Etninen tausta*

Posakonatsolitablettien käytöstä ei ole riittävästi tietoja eri etnisten ryhmien hoidossa.

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

#### *Paino*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä painoon. Potilailla, joiden paino on  $> 120$  kg,  $C_{av}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on  $< 50$  kg,  $C_{av}$  suurenee 19 %. Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisympensionaan annettun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 oraalisympensionaan 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  $\geq 3$  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 dekompensoitua, 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 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

#### Tabletin ydin

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikolopymeeri (1:1)

Trietyylisitraatti (E1505)

Ksylitoli (E967)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Propyyligallaatti (E310)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kroskarmelloosinatrium  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Valkoinen läpinäkymätön Triplex (PVC/PE/PVdC) -alumiini-läpipainopakkaus tai repäisyviivallinen yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa on 24 tai 96 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

EU/1/19/1379/001-004

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. heinäkuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä valmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla



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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- 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 VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, PUOLA

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 Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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**

Posaconazole Accord 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

24 x 1 enterotabletti  
96 x 1 enterotabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Posakonatsolioraalisuspensio 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**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



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

**REPÄISYVHIVALLINEN YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletit

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Posaconazole Accord 100 mg enterotabletit  
posakonatsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Posaconazole Accord 100 mg enterotabletit posakonatsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

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

#### **1. Mitä Posaconazole Accord on ja mihin sitä käytetään**

Posaconazole Accord -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.

Posaconazole Accord -valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon seuraaventyyppisissä sieni-infektioissa:

- *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot
- *Fusarium*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet aikaisemmalla amfoterisiini B -hoidolla, tai kun amfoterisiini B on jouduttu lopettamaan,
- Niin kutsuttua kromoplastomykoosia ja mysetoomaa aiheuttavien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet itrakonatsolihoidolla, 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 myelooisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) hoitoon annetun kemoterapian vuoksi
- potilaille, jotka saavat suurina annoksina immunosuppressiivista lääkettä veren tai luuytimen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Posaconazole Accord-valmistetta**

##### **Älä ota Posaconazole Accord-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.
- jos olet juuri aloittanut venetoklaksin käytön tai venetoklaksiannostasi hitaasti suurennetaan kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa.

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

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

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Posaconazole Accord -valmistetta:

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

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

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

### **Lapset**

Posaconazole Accord -valmistetta ei pidä käyttää lapsille ja nuorille (17-vuotiaille ja nuoremmille).

### **Muut lääkevalmisteet ja Posaconazole Accord**

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

### **Älä ota Posaconazole Accord -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).

Posaconazole Accord 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. Posaconazole Accord 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



### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Posaconazole Accord 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.

### **Posaconazole Accord sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Posaconazole Accord-valmistetta otetaan**

Älä käytä Posaconazole Accord -tabletteja ja posakonatsolioraalisuspensiota 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 kokonaisena veden kanssa.
- Älä murskaa, pureskele tai riko tablettia äläkä liuota sitä veteen.
- Tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

### **Jos otat enemmän Posaconazole Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Posaconazole Accord -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 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 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 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 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.

#### 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 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 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.
- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa).

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Posaconazole Accord -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. Posaconazole Accord-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Posaconazole Accord sisältää**

Vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi tabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Muut aineet ovat metakryylihapo-etyyliakrylaattikolopymeeri (1:1), trietyylisitraatti (E1505), ksylitoli (E967), hydroksipropyyliselluloosa (E463), propyyliigallaatti (E310), selluloosa, mikrokiteinen (E460), hydroksipropyyliselluloosa (E463), Vvdetön kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, natriumstearyyliifumaraatti, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Posaconazole Accord -enterotabletit ovat keltaisia, päällystettyjä, kapselinmuotoisia noin 17,5 mm pitkiä ja 6,7 mm leveitä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”100P” eikä toisella puolella ole mitään merkintää. Ne on pakattu läpipainopakkauksiin ja repäisyviivallisiin yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin pahvikoteloihin, joissa on 24 tai 96 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street

Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
Kypros

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

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

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

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

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