

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suukaudne suspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensiooni kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge kuni valkjast voolav suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Posaconazole AHCLi suukaudne suspensioon on näidustatud järgmiste seennakkuste raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B-ga, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiin B-d;
- kromoblastomükoos ja müsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- koktsidoidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- orofarüingeaalne kandidiaas: esimese rea ravimina raskekujulise haigusega patsientidel või immuunsüsteemi puudulikkusega patsientidel, kellel haigus eeldatavalt ei allu lokaalsele ravile.

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

Posaconazole AHCLi suukaudne suspensioon 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.

### Posakonasooli tablettide ja Posaconazole AHCLi suukaudse suspensiooni mitte-asendatavus

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

#### Annustamine

Posakonasool on saadaval ka 100 mg gastroresistentse tabletina ja 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioonina. Posakonasooli tabletid on eelistatud ravimvorm, mis tagab optimaalse plasmakontsentratsiooni ning üldjuhul ravimi kõrgema kontsentratsiooni plasmas kui posakonasooli suukaudne suspensioon.

Soovitavad annused on näidatud tabelis 1.

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

Näidustus	Annus ja ravi kestus (Vt lõik 5.2)
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad patsiendid, kes ei talu esmavaliku ravimeid	200 mg (5 ml) neli korda ööpäevas. Alternatiivina võivad patsiendid, kes taluvad toitu või toidulisandit, võtta 400 mg (10 ml) kaks korda ööpäevas toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immuunsupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
Orofarüingealne kandidiaas	Algannus 200 mg (5 ml) üks kord ööpäevas esimesel päeval, seejärel 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas 13 päeva vältel. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Posaconazole AHCLi annus manustada toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda neil patsientidel, kes ei talu toitu.
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	200 mg (5 ml) kolm korda ööpäevas. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Posaconazole AHCLi annus manustada toidukorra või toidulisandi võtmise ajal või otsekohe pärast seda neil patsientidel, kes ei talu toitu. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immuunsupressioonist taastumisest. AML-i või MDS-iga patsientidel tuleb profülaktilist ravi Posaconazole AHCLiga alustada mitu päeva enne neutropeenia 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.

Suukaudset suspensiooni tuleb enne kasutamist tugevalt loksutada. Kui pudelis on silmaga nähtavat sadet, siis tuleb pudelit tugevalt loksutada vähemalt 10 sekundit.

Turul on saadaval ka teisi posakonasooli sisaldavaid preparaate invasiivse aspergiloosi esmaseks raviks.

## **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 Posaconazole AHCLi ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

### Hepatotoksilisus

Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (näiteks ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme kergelt 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 krampid, perifeerne neuropaatia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom ja paralüütiline iileus. Asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli, ei tohi kasutada vaid sellistel igihalja (*Vinca*) alkaloidiga (sh vinkristiin) ravi saavatel patsientidel, kellele teised seenevastase ravi võimalused ei sobi (vt lõik 4.5).

#### Venetoklaksi toksilisus

Tugevate CYP3A4 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). Täpsemad juhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

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

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).

## Gastrointestinaalne düsfunktsioon

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

## Abiained

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensioonis. Glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda preparaati kasutada.

Ravim sisaldab vähem, kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis, 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 (kontsentratsiooni-aja kõvera alune 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 plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$  ja AUC) vähenesid 39%, kui posakonasooli manustati koos tsimetidiiniga (400 mg kaks korda ööpäevas), mis oli tingitud imendumise vähenemisest (tõenäoliselt tänu maohappe produktsiooni vähenemisele). Võimalusel tuleb vältida posakonasooli manustamist koos H2-retseptori antagonistidega. Sarnaselt vähenesid 400 mg posakonasooli manustamisel koos esomeprasooliga (40 mg ööpäevas) keskmine  $C_{max}$  ja AUC, vastavalt 46% ja 32%,

võrreldes 400 mg posakonasooli annuse manustamisega üksi. Võimalusel tuleb vältida posakonasooli manustamist koos prootonpumba inhibiitoritega.

#### *Toit*

Toit suurendab oluliselt posakonasooli imendumist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### 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, sirolimusele, 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, kui just posakonasooli ei manustata rangelt standardiseeritud viisil koos toiduga, mis oluliselt mõjutab posakonasooli toimet (vt lõik 5.2).

#### *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 rabdomüolüüsi tekkega (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 neutroksilisuse ja teiste tõsiste kõrvaltoimeteneni. Seetõttu tohib asooli tüüpi seenevastaseid aineid, sh posakonasooli kasutada vaid sellistel igihalja alkaloidiga (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, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide 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 nefrotoksilisust 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 posakonasoolravi 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 retroviirusevastaste ainete plasmatasemete tõusu posakonasooli toimel. 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...26 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 kuni annuseni 180 mg/kg (ületab tervetel vabatahtlikel annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas täheldatud püsikontsentratsiooni staadiumi plasmasisaldust 1,7 korda) ja emaste rottide fertiilsusele kuni annuseni 45 mg/kg (ületab annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas täheldatud plasmasisaldust 2,2 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

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.

#### 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, treemor, 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, röhatised, 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-, lihas-skeleti 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), asteenia, 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 kontsentratsiooniga 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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 inhibeerivad kontsentratsioonid (*minimum inhibitory concentration*, MIC) järgmised: *Mucorales* spp. (n = 81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) 0,5 mg/l ja *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

## 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 võrreldavad kliiniliste murdepunktidega.

## Murdepunktid

EUCAST-i minimaalse inhibeeriva 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 pakuks täiendavat eelist.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Täheldati korrelatsiooni ravimi üldise toime, jagatuna MIC-iga (AUC/MIC), ja kliinilise efektiivsuse vahel. *Aspergillus*'e nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~ 200. On väga tähtis, et *Aspergillus*'e nakkusega isikutel saavutataks maksimaalsed plasmatasemed (vt lõigud 4.2 ja 5.2 soovitatavad annustamisskeemid ja toidu mõju imendumisele).

### Kliiniline kogemus

#### 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 itrakonasooriga, 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 3, 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 kontrollitud uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi välise kontrollrühmaga käsitleda ettevaatlikult.

**Tabel 3.** 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 itrakonasoolele, reageeris ravile seitse patsienti.

##### *Kromblastomükoos/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 kromblastomükoos ja 4-1 oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

##### *Koktsidoidmükoos*

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.

#### *Asooli tüüpi ravimitele tundliku orofarüingealse kandidiaasi ravi*

Randomiseeritud kontrolliga (hindaja osas) pimeuuringus osalesid asooli tüüpi ravimitele tundlikku orofarüingealset kandidiaasi põdevad HIV-i nakkusega patsiendid (enamiku patsientide analüüsides oli ravi alguses isoleeritud *C. albicans*). Esmane efektiivsuse näitaja oli kliiniline tulemus (määratletud kui täielik või osaline paranemine) 14-päevase ravi järgselt. Patsiendid said kas posakonasooli või flukonasooli suukaudset suspensiooni (mõlemat ravimit anti järgmiselt: 100 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning 100 mg üks kord ööpäevas 13 päeva vältel).

Ülaltoodud uuringu kliinilised ja mükoloogilised tulemused on näidatud allpool tabelis 4. Posakonasool ei jäänud kliinilise tulemuse näitajate osas flukonasoolile alla ei 14. päeval ega 4 nädalat pärast ravi lõppu.

**Tabel 4.** Kliinilise tulemuse näitajad orofarüingealse kandidiaasi korral

Tulemusnäitaja	Posakonasool	Flukonasool
Kliinilise tulemuse näitaja 14. päeval	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Kliinilise tulemuse näitaja 4 nädalat pärast ravi lõppu	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Kliinilise tulemuse näitaja oli määratletud kui juhtude arv, mille korral saavutati kliiniline ravivastus (osaline või täielik paranemine), jagatuna analüüsi sobivate juhtude koguarvuga.

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

Kahes randomiseeritud kontrollitud 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 5 ja 6. Võrreldes kontrollrühma patsientidega täheldati läbimurde *Aspergillus*'e infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooliga profülaktilist ravi.

**Tabel 5.** 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 6.** 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 suremus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299;  $P = 0,0413$ ).

### Lapsed

Invasiivsete seeninfektsioonide uuringus (uuring 0041) 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. Uuringus, kus osales 136 neutropeeniaga last vanuses 11 kuud...17 aastat (uuring 03579), keda raviti posakonasooli suukaudse suspensiooni annustega kuni 18 mg/kg/ööpäevas jaotatuna kolmeks annuseks, saavutas ligikaudu 50% eelnevalt määratletud eesmärgi (7. päeval  $C_{kesk}$  vahemikus 500...2500 ng/ml) (vt lõik 5.2).

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

### Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt 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**

### Imendumine

Posakonasooli imendumise keskmine aeg  $t_{max}$  on ~ 3 tundi (toidetud patsientidel). Posakonasooli farmakokineetika on pärast kuni 800 mg annuse ühekordset ja korduvat manustamist lineaarne, kui ravimit võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga. Plasmakontsentratsiooni edasist suurenemist ei täheldatud, kui 800 mg ööpäevas manustati patsientidele ja tervetele vabatahtlikele. Tühja kõhuga, AUC suurenes vähem võrreldes annusega 200 mg. Tervetel vabatahtlikel suurenes tühja kõhu tingimustes kogu päevase annuse (800 mg) jagamisel 200 mg annusteks, mis manustati neli korda ööpäevas, võrreldes 400 mg manustamisega kaks korda ööpäevas posakonasooli plasmakontsentratsioon 2,6 korda.

### Toidu toime suukaudselt manustatud ravimi imendumisele tervetel vabatahtlikel

Posakonasooli imendumine suurenes märkimisväärselt, kui 400 mg posakonasooli (üks kord ööpäevas) manustati rasvarikka (~ 50 grammi rasva) toidukorra ajal ja otsekohe pärast seda, võrreldes manustamisega enne toidukorda, koos  $C_{max}$ -i ja AUC-i suurenemisega vastavalt ligikaudu 330% ja 360%. Posakonasooli AUC on: 4 korda suurem, kui seda manustatakse rasvarikka toidukorraga (~ 50 grammi rasva) ja ligikaudu 2,6 korda suurem, kui seda manustatakse väherasvase toidukorra või toidulisandi võtmise ajal (14 grammi rasva), võrreldes tühja kõhuga manustamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

### Jaotumine

Posakonasool imendub aeglaselt ja elimineerub aeglaselt ulatusliku jaotusruumalaga (1774 liitrit) ja 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 toimele. 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

Posakonasool eritub aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ( $t_{1/2}$ ) 35 tundi (vahemikus 20...66 tundi). Pärast  $^{14}\text{C}$ -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). Tasakaaluseisund saabub korduval manustamisel 7...10 päeva pärast.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

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

Pärast posakonasooli 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). Sarnaselt oli profülaktilistes uuringutes posakonasooli püsiv keskmine kontsentratsioon ( $C_{\text{kesk}}$ ) kümnel noorukil (vanuses 13...17 aastat) võrreldav täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) saavutatud kontsentratsiooniga ( $C_{\text{kesk}}$ ). Uuringus, kus osales 136 neutropeeniaga last vanuses 11 kuud...17 aastat, keda raviti posakonasooli suukaudse suspensiooni annustega kuni 18 mg/kg/ööpäevas jaotatuna kolmeks annuseks, saavutas ligikaudu 50% eelnevalt määratletud eesmärgi (7. päeval  $C_{\text{kesk}}$  vahemikus 500...2500 ng/ml) (vt lõik 5.2). Üldiselt kaldusid plasmakontsentratsioonid vanematel patsientidel (7...< 18 aastat) olema kõrgemad kui noorematel patsientidel (2...< 7 aastat).

#### *Sugu*

Posakonasooli farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel (24 isikut vanuses  $\geq 65$  aastat) täheldati  $C_{\text{max}}$ -i (26%) ja AUC-i (29%) suurenemist võrreldes nooremate isikutega (24 isikut vanuses 18...45 aastat). Siiski, kliinilistes efektiivsuse uuringutes oli posakonasooli ohutus noortel ja eakatel patsientidel sarnane.

#### *Rass*

Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli suukaudse suspensiooni AUC-i ja  $C_{\text{max}}$ -i tagasihoidlikku vähenemist (16%) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

#### *Kehakaal*

Populatsiooni farmakokineetika mudel posakonasooli infusioonilahuse kontsentraadi ja tablettidega viitab sellele, et posakonasooli kliirens sõltub kehakaalust. Patsientidel kehakaaluga > 120 kg on  $C_{\text{kesk}}$  25% võrra vähenenud ja patsientidel kehakaaluga < 50 kg on  $C_{\text{kesk}}$  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> kehapinna 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> kehapinna 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.

#### *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. Seandumata kontsentratsioonid ei määratud ja ei saa välistada, et seandumata 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.

### 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 plasmakontsentratsioonide korral, mis oli 4,6 korda suurem kui kontsentratsioonid, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega. Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ei näidanud ehkardiograafia rottidel südame dekompensatsiooni plasmakontsentratsioonide korral, mis oli 1,4 korda suurem kui inimestel saavutatakse terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mmHg) plasmakontsentratsioonide korral, mis oli 1,4 korda ja 4,6 korda suurem kui see, mis saavutati inimestel terapeutiliste annustega.

Reproduktsiooni, 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 reproduktsioonile 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**

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat

Naatriumtsitraatdihüdraat

Sidrunhappemonohüdraat

Simetikooni emulsioon (sisaldab polüdimetüüsiloksaani, polüetüleenglükooli, sorbitantristearaati, metüütselluloosi, silikageeli, makrogoolstearaati, sorbiinhapet (E200), bensoehapet (E210) ja väävelhapet (E513).

Ksantaankummi (E415)

Naatriumbensoaat (E211)

Glükoos, vedel

Glütserool (E422)

Titaandioksiid (E171)

Maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab propüleenglükooli)

Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

30 kuud.

Pärast pakendi esmast avamist: 30 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Müügipakend on oranžkollane klaaspudel (III tüüpi), mis on suletud lapsekindla polüpropüleenist turvakorgiga. Täidetud ja suletud pudelid on pakendatud pappkarpi koos polüstüreenist mõõtelusikaga (2,5 ml ja 5 ml ) suspensiooni manustamiseks.

### **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/1/19/1380/001

## **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 Ravimiameti 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

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus u 6  
H-1045 Budapest  
UNGARI

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 AHCL 40 mg/ml suukaudne suspensioon  
posakonasool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml sisaldab 40 mg posakonasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab glükoosi.

**4. RAVIVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne suspensioon.

105 ml

Mõõtelusikas

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist loksutada.

Suukaudne

**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 posakonasooli tablette EI TOHI kasutada vaheldumisi.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kõlblik 30 päeva pärast esmast avamist.

Avamise kuupäev: \_\_\_\_\_

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI 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/1/19/1380/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Posaconazole AHCL

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suukaudne suspensioon  
posakonasool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml sisaldab 40 mg posakonasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab glükoosi.

**4. RAVIVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne suspensioon  
105 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Enne kasutamist loksutada.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kõlblik 30 päeva pärast esmast avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1380/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Posaconazole AHCL 40 mg/ml suukaudne suspensioon 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 AHCL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Posaconazole AHCLi võtmist
3. Kuidas Posaconazole AHCLi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Posaconazole AHCLi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Posaconazole AHCL 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 AHCLi saab kasutada järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks, kui teised seenevastased ravimid ei ole toimunud või te olete pidanud nende võtmise lõpetama:

- nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus*'e perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravimisel seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- 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
- „kromoblastomükooos“ 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;
- *Candida* tüüpi seente poolt põhjustatud infektsioonid suu ja kurgu piirkonnas (tuntud kui soor), mida ei ole varem ravitud.

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 saadud keemiaravi tõttu;
- patsientidel, kellel kasutatakse immunosupressiivsete ravimite suuri annuseid pärast hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni.



## 2. Mida on vaja teada enne Posaconazole AHCLi võtmist

### Posaconazole AHCLi 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 alkaloidide (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 AHCLi, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Posaconazole AHCLi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Posaconazole AHCLi 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*) alkaloidide (vähiravimid);
- kui te võtate venetoklaksi (vähiravim).

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

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

### Lapsed

Posaconazole AHCLi ei tohi kasutada (17-aastastel ja noorematel) lastel ja noorukitel.

### Muud ravimid ja Posaconazole AHCL

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

### Ärge võtke Posaconazole AHCLi, 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 AHCLi toimel võib suurenda järgmiste ravimite sisaldus veres, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkeni:

- mis tahes ravimid, mis sisaldavad tungaltera alkaloidide (näiteks ergotamiini või dihidroergotamiini), mida kasutatakse migreeni raviks. Posaconazole AHCLi toimel võib suurenda 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 AHCLi, 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 AHCLi. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele on veel teisi ravimeid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis Posaconazole AHCLiga kooskasutamisel võivad neid häireid suurendada. Palun teavitage oma arsti kõigist ravimitest (nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitest), mida te kasutate.

Suurendades Posaconazole AHCLi sisaldust veres võivad teatud ravimid suurendada Posaconazole AHCLi kõrvaltoimete tekkeriski.

Järgmised ravimid võivad Posaconazole AHCLi 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 krabihoogude raviks või ärahoidmiseks, sealhulgas fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või primidoon;
- efavirens ja fosamprenaviir, mida kasutatakse HIV-i nakkuse raviks;
- ravimid, mida kasutatakse mao happesuse vähendamiseks, nagu tsimetidiin ja ranitidiin või omeprasool ning sellega sarnased ravimid, mida nimetatakse prootonpumba inhibiitoriteks.

Posaconazole AHCL 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 sirolimus (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);
- glipisiid 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 AHCLi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Posaconazole AHCL koos toidu ja joogiga**

Kui vähegi võimalik, tuleb posakonasooli võtta koos toidu või toiteseguga või otsekohe pärast seda, et parandada posakonasooli imendumist (vt lõik 3 “Kuidas Posaconazole AHCLi võtta”). Andmed alkoholi mõju kohta posakonasoolile puuduvad.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, siis öelge seda oma arstile enne, kui hakkate Posaconazole AHCLi võtma.

Kui te olete rase, siis ärge Posaconazole AHCLi võtke, välja arvatud juhul, kui teie arst soovib seda teha.

Kui te olete raseduda võiv naine, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama efektiivset rasedumisvastast vahendit. Kui te rasedute Posaconazole AHCLi võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Posaconazole AHCLi 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 AHCL sisaldab glükoosi**

Posaconazole AHCL sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensioonis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem, kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Posaconazole AHCLi võtta**

Ärge kasutage vaheldumisi posakonasooli 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. Arst jälgib teie reageerimist ravile ning teie seisundit, et määrata, kui pikalt tuleb teile Posaconazole AHCLi manustada ning kas on vaja teha muudatusi teie igapäevases Posaconazole AHCLi annuses.

Allolevas tabelis on toodud soovitatav annus ja ravi kestus, mis sõltuvad teil esineva infektsiooni tüübist ja mida arst võib teile individuaalselt kohandada. Ärge muutke ise oma annust ega raviskeemi enne arstiga nõu pidamata.

Kui vähegi võimalik, peate te posakonasooli võtma söömise või toitesegu võtmise ajal või kohe pärast seda.

<b>Näidustus</b>	<b>Soovitatav annus ja ravi kestus</b>
Ravile allumatute seeninfektsioonide ravi ( <i>invasiivne aspergilloos, fusarioos, kromoblastomükooos/mütsetoom, koktsidioidmükooos</i> )	Soovitatav annus on 200 mg (üks 5 ml lusikatäis), mis võetakse sisse neli korda ööpäevas. Kui teie arst on nii soovitanud, võite alternatiivina võtta ka

	400 mg (kaks 5 ml lusikatäit) kaks korda ööpäevas, eeldusel, et te olete võimeline võtma mõlemad annused toidukorra või toitesegu võtmise ajal või pärast seda.
Soori esmane ravi	Esimesel ravipäeval võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) üks kord ööpäevas. Pärast esimest päeva võtke 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas.
Raskete seeninfektsioonide ärahoidmine	Võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) kolm korda ööpäevas.

### **Kui te kasutate Posaconazole AHCLi rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete mures, et võite olla võtnud ravimit liiga palju, võtke kohe ühendust arsti või tervishoiutöötajaga.

### **Kui te unustate Posaconazole AHCLi kasutada**

Kui te olete annuse vahele jätnud, võtke see niipea, kui teile meenub ning seejärel jätkake tavapäraselt ravimi kasutamist. Siiski, kui on juba saanud järgmise annuse võtmise aeg, manustage oma annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim 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 vereanalüüsides;
- madal magneesiumisisaldus – ilmneb vereanalüüsides;
- 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 suurendada 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 suurendada tõenäosus nakkuste tekkeks;
- teatud tüüpi valgete vereliblede ehk eosinofiilide arvu suurenemine (eosinofiilia) – see võib kaasneda põletikuga;
- veresoonte põletik;
- südame rütmihäired;
- krampid;
- närvikahjustus (neuropaatia);
- ebanormaalne südamerütm, mis ilmneb südamefilmil (EKG-l), südamepekslemine, aeglane või kiire südametegevus, madal või kõrge vererõhk;
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik (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 vereanalüüsidest;
- köha, luksumine;
- ninaverejooksud;
- sissehingamisel tugev ja terav valu rinnakeres (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 rinnakeres;
- puhitustunne;
- kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krampid 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 kopse ja südant tõsiselt kahjustada;
- vere häired, näiteks ebatavaline 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 edasilikumist 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 AHCLi 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 AHCLi säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab sellele kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

- Ärge kasutage ravimit, mis teil on pudelisse alles jäänud pärast 30 päeva möödumist selle esmasest avamisest. Palun tagastage pudel koos allesjäänud suspensiooniga oma apteekrile.
- 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 AHCL sisaldab

Toimeaine on posakonasool. Üks milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

Teised suspensiooni koostisosad on makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat, naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, simetikooni emulsioon (sisaldab polüdimetüülsiloksaani, polüetüleenglükooli, sorbitantristearaati, metüülselluloosi, silikageeli, makrogoolstearaati, sorbiinhapet (E200), bensoehapet (E210) ja väävelhapet (E513)), ksantaankummi (E415), naatriumbensoaat (E211), vedel glükoos, glütserool (E422), titaandioksiid (E171), maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab propüleenglükooli) ja puhastatud vesi.

### Kuidas Posaconazole AHCL välja näeb ja pakendi sisu

Posaconazole AHCL on valge kuni valkjask vabalt voolav suukaudne suspensioon, pakendatud merevaigukollastesse klaaspudelisse. Iga pudeliga on kaasas mõõtelusikas 2,5 ml ja 5 ml suukaudse suspensiooni annuse mõõtmiseks.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### 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

#### Tootja

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus u 6  
H-1045 Budapest  
Ungari

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

### Muud teabeallikad

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