

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Posaconazole SP 40 mg/ml oraalisuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Invasiivinen aspergilloosi potilailla, joiden sairauteen amfoterisiini B tai itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.
- Fusarioosi potilailla, joilla amfoterisiini B ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä amfoterisiini B:tä.
- Kromoplastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.
- Suunielun kandidiaasi: ensilinjan lääkkeenä potilaille, joiden sairaus on vakava tai joiden immuunipuolustus on heikentynyt, ja joilla paikalliseen hoitoon odotetaan olevan heikon vasteen.

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

Posaconazole SP 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.

Suosittelut annostus on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Suositeltu annostus käyttöaiheen mukaan

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI)/Hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	400 mg (10 ml) kahdesti vuorokaudessa. Ellei potilas voi syödä tai ei siedä ravintovalmisteita, Posaconazole SP-valmistetta annetaan 200 mg (5 ml) neljästi vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairaudesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Suunielun kandidiaasi	Aloituserä 200 mg (5 ml) kerran vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa 13 päivän ajan. Posaconazole SP-annos tulee antaa aterian yhteydessä tai ravintovalmisteannoksen kanssa potilaille, jotka eivät voi syödä, jotta lääkkeen oraalinen imeytyminen parane ja taataan riittävä annos.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	200 mg (5 ml) kolme kertaa vuorokaudessa. Posaconazole SP-annos tulee antaa aterian yhteydessä tai ravintovalmisteannoksen kanssa potilaille, jotka eivät voi syödä, jotta lääkkeen oraalinen imeytymisen parane ja taataan riittävä annos. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemioita tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Posaconazole SP tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja jatkaa 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm <sup>3</sup> .

Farmakokineettiset tiedot vakavia mahalaukun ja suolen toimintahäiriöitä (kuten vakava ripuli) sairastavista potilaista ovat vähäisiä. Potilaita, joilla on vakavaa ripulia tai oksentelua, tulee seurata tarkkaan sieni-infektion esiintymisen varalta.

Oraalisuspensiota on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, joten annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Farmakokineettiset tiedot maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat vähäisiä, joten suosituksia annostuksen muuttamisesta ei voida antaa. Niillä muutamilla tutkituilla potilailla, joilla oli maksan vajaatoiminta, altistus suureni ja puoliintumisaika piteni maksan toiminnan heikkenemisen myötä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat: Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Siksi posakonatsolia ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Maksatoksisuus: Maksareaktioita (esim. lievä tai kohtalainen ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu posakonatsolin hoidon 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 potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla pidentynyt eliminaation puoliintumisaika voi johtaa pitoisuuksien suurenemiseen.

Maksan toiminnan seuraaminen: Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja Posaconazole SP-hoidon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriotestien (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla. Posaconazole SP-hoidon lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairauteen kehittymiseen.

Pidentynyt QTc-aika: Joidenkin atsolien käyttöön on liittynyt QTc-ajan piteneminen. Posaconazole SP-valmistetta ei pidä antaa yhtäaikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja ja joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Posaconazole SP-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on jokin rytmihäiriöille altistava sairaus, 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 posakonatsolin hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

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

Rifabutiini: Samanaikaista käyttöä posakonatsolin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin riski (ks. kohta 4.5).

Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiini johdokset (rifampisiini, rifabutiini), tietyt antikonvulsantit (fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, primidoni), efavirentsi ja simetidiini: Yhteiskäyttö saattaa pienentää merkittävästi posakonatsolin pitoisuuksia, joten samanaikaista käyttöä posakonatsolin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin riski (ks. kohta 4.5).

Valmiste sisältää noin 1,75 g glukoosia 5 millilitrassa suspensiota. Potilaiden, joilla on glukoosigalaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

##### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin:

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

*Rifabutiini* (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. rifampisiin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin riski. Ks. jäljempänä myös posakonatsolin vaikutus rifabutiinin pitoisuuteen plasmassa.

*Efavirentsi* (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{\max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä tulee välttää, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

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

*H<sub>2</sub>-salpaajat ja protonipumpun estäjät*: Posakonatsolin pitoisuudet plasmassa ( $C_{\max}$  ja AUC) pienenevät 39 %, kun sitä annettiin yhtäaikaan simetidiinin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa, mikä johtui mahdollisesti vähentyneen mahahaponerityksen aiheuttamasta posakonatsolin heikentyneestä imeytymisestä. Posakonatsolin ja simetidiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Ei ole tutkittu, kuinka muut H<sub>2</sub>-salpaajat (esim. famotidiini, ranitidiini) ja protonipumpun (esim. omepratsoli) estäjät, jotka voivat vähentää mahan happamuutta useiden tuntien ajaksi, vaikuttavat posakonatsolin pitoisuuksiin plasmassa. Hyötyosuus saattaa kuitenkin pienentyä, joten yhteiskäyttöä on vältettävä, mikäli mahdollista.

#### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin:

Posakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä. Posakonatsolin ja CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö saattaa selvästi suurentaa CYP3A4-substraateille altistumista, kuten alla on kuvattu takrolimuusin, sirolimuusin, atatsanaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaan sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittatapahtumia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa. Useat interaktiotutkimukset on tehty terveillä vapaaehtoisilla, jotka altistuvat suuremmalle posakonatsolin pitoisuudelle kuin samalla annoksella hoidetut potilaat. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraatteihin saattaa olla hieman vähäisempi potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla. Tämän vaikutuksen oletetaan vaihtelevan potilaiden välillä johtuen erilaisesta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraattien plasmapitoisuuksiin saattaa myös vaihdella samalla potilaalla, ellei posakonatsolia annostella ehdottoman yhdenmukaisesti ruoan yhteydessä, koska ruoka vaikuttaa selvästi posakonatsolin kokonaispitoisuuteen (ks. kohta 5.2).

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

Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, halofantriinin tai kinidiinin kanssa. Yhteiskäyttö saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkeiden 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 raddomyolyysiin (ks. kohta 4.3).

*Vinka-alkaloidit:* Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiin ja vinblastiin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen. Siksi posakonatsolin ja vinka-alkaloidien samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin riski. Jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti, vinka-alkaloidien annoksen muuttamista on syytä harkita.

*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 riski (ks. edellä myös rifabutiinin vaikutus posakonatsolin pitoisuuteen plasmassa). Jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti, täydellisen verenkuvan ja suurentuneisiin rifabutiinipitoisuuksiin liittyvien haittatapahtumien (esim. uveittiin) huolellista seuranta suositellaan.

*Siklosporiini:* Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittatapahtumiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoencefalopatia-tapaukseen. Kun posakonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia saaville potilaille, siklosporiinin annosta tulee 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 tulisi 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.

*Sirolimuusi:* Toistuva posakonatsolin annostelu suun kautta (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 sirolimuusin potilaille ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä tulee välttää jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoidon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus tulee 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 tulee pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja tulee huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratoriarvoja ja kudoskoepaloja.

*HIV-proteaasi-inhibiittorit:* Koska HIV-proteaasi-inhibiittorit ovat CYP3A4-substraatteja, posakonatsolin voidaan olettaa suurentavan näiden retroviruslääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Suun kautta annettavan posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviirin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2 – 26). Suun kautta annettavan posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)

samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä henkilöillä suurensi atatsanaviirin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9-4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoon on havaittu suurentavan plasman bilirubiinitasoa. Retroviruslääkkeisiin, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, liittyviä haittavaikutuksia ja toksisuuden ilmaantumista on suositeltavaa seurata säännöllisesti samanaikaisen posakonatsolihoiton yhteydessä.

*Midatsolaami ja muut CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa 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 posakonatsolin toistuva anto suun kautta (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annetun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7-6,4). Posakonatsoli 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 suun kautta annettava posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) samanaikaisesti midatsolaamin kanssa annettuna pidensi midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3-4 tunnista 8-10 tuntiin.

Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa.

*CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvat kalsiuminestäjät* (esim. diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini): Kalsiuminestäjiin liittyvien haittatapahtumien 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.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Posakonatsolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisillä ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten 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.

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia posakonatsolin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

<b>Taulukko 2.</b> Hoitoon liittyvät haittatapahtumat elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan <i>Yleiset (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); melko harvinaiset (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); harvinaiset (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</i>	
<b>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	neutropenia trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
<b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	allerginen reaktio yliherkkyysreaktio
<b>Umpierityshäiriöt</b> Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus hyperglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b> Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
<b>Hermoston häiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	parestesia, huimaus, uneliaisuus, päänsärky kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen
<b>Silmäsairaudet</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	näön hämärtyminen kaksoiskuvat, skotooma
<b>Korva- ja sisäkorvahäiriöt</b> Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
<b>Sydänhäiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>s</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>s</sup> , sydämentykytys torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
<b>Verisuonistohäiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	hypertensio, hypotensio keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt</b> Harvinaiset:	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus



<b>Ruoansulatuskanavan häiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat haimatulehdus maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
<b>Maksa- ja sappihäiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu) maksasoluvaurio*, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, kolestaasi, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
<b>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma suun haavaumat, alopesia Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt</b> Melko harvinaiset:	selkäkipu
<b>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen munuaisperäisen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukuelinten ja rintojen häiriöt</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuukautishäiriöt kipu rinnassa
<b>Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuume, voimattomuus, uupumus turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet

<sup>§</sup> Ks. kohta 4.4.

\* Valmisteen markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on raportoitu vakavia kuolemaan johtaneita maksavaurioita (ks. kohta 4.4).

#### 4.9 Yliannostus

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

Posakonatsoli ei poistu hemodialyysissä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

### Mikrobiologia

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

### Resistenssi

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

### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan väliset yhteydet:

Lääkeaineen kokonaisaltistuksen ja pienimmän estävän pitoisuuden välisen suhteen (AUC/MIC) havaittiin korreloivan kliinisen hoitotuloksen kanssa. *Aspergillus*-infektioissa kriittinen suhdeluku oli ~ 200. Jos potilaalla on *Aspergillus*-infektio, on erityisen tärkeää pyrkiä varmistamaan, että maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2, suositeltu annostus ja ruoan vaikutus imeytymiseen).

### Kliiniset tutkimukset

#### *Invasiivinen aspergilloosi*

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin suun kautta 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä retrospektiivisestä katsauksesta. Ulkopuolisessa vertailuryhmässä oli 86 potilasta, jotka saivat käytettävissä olevaa hoitoa (kuten edellä) pääasiassa samanaikaisesti ja samoissa paikoissa kuin posakonatsolilla hoidetut potilaat. Aikaisempi hoito katsottiin tehottomaksi useimmissa aspergilloositapauksissa sekä posakonatsoliryhmässä (88 %) että ulkopuolisessa vertailuryhmässä (79 %).

Kuten taulukosta 3 käy ilmi, onnistunut hoitovaste (täydellinen tai osittainen paraneminen) todettiin hoidon päättyessä 42 prosentilla posakonatsolia saaneista potilaista ja 26 prosentilla ulkopuolisen vertailuryhmän potilaista. Tämä ei ollut kuitenkaan prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, joten kaikkia vertailuja ulkopuoliseen vertailuryhmään on tarkasteltava varauksin.

**Taulukko 3.** Posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

	Posakonatsoli	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 %)

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

<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

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

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

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

#### *Atsoleille herkän suunielun kandidiaasin (OPC) hoito*

Satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija), kontrolloitu tutkimus tehtiin HIV-potilailla, joilla oli atsoleille herkkä suunielun kandidiaasi (suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli alkutilanteessa eristetty *C. albicans*). Ensisijainen tehoon liittyvä muuttuja oli kliinisesti onnistunut hoito (määritelty parantumiseksi tai taudin helpottamiseksi) 14 päivän hoidon jälkeen. Potilaat saivat joko posakonatsoli- tai flukonatsoli-oraalisuspensiota (sekä posakonatsolin että flukonatsolin annos oli 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 100 mg kerran vuorokaudessa 13 päivän ajan.)

Kliiniset hoitovasteet yllä mainitussa tutkimuksessa on esitetty alla taulukossa 4. Posakonatsolin kliinisesti onnistunut hoito osoittautui samanarvoiseksi (non-inferior) flukonatsolin kanssa 14. päivänä sekä 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

**Taulukko 4.** Kliinisesti onnistunut hoito suunielun kandidiaas

Päätepiste	Posakonatsoli	Flukonatsoli
Kliinisesti onnistunut hoito 14. päivänä	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Kliinisesti onnistunut hoito 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Kliinisesti onnistuneen hoidon asteeksi määriteltiin niiden potilaiden määrä, joka oli saavuttanut kliinisen vasteen (täydellinen tai osittainen paraneminen) jaettuna kaikkien analysoitujen potilaiden määrällä.

#### *Syien 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, kaksoissokko tutkimus posakonatsoli-oraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsoli-kapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi känteishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä hoidon arvio oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määrittä riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen hoidon arvio 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 %]) känteishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsoli-oraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsoli-suspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsoli-oraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myeloiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä hoidon arvio oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitajakson aikana. Toissijainen tehon arvio oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myeloinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmissa profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 5 ja 6 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**Taulukko 5.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli	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 6.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

Tutkimus	Posakonatsoli	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 ulonjäämisessä 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).

#### Käyttö lapsipotilaiden hoidossa

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

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13-17 -vuotiasta potilasta sai 600 mg/vrk profylaktisesti syviin sieni-infektioihin (tutkimukset 316 ja 1899). Turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen näillä alle 18-

vuotiailla potilailla kuin aikuisilla. 10 lapsipotilaasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella farmakokineettinen profiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

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

### EKG-arviointi

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Posakonatsolin imeytymisen  $t_{\max}$ -mediaani on ~ 3 tuntia (ruokailleet potilaat). Posakonatsolin farmakokinetiikka on lineaarinen enintään 800 mg:n kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen, kun se otetaan runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Kokonaisaltistuksen ei havaittu enää suurenevan, kun potilaille ja terveille tutkimushenkilöille annettiin yli 800 mg:n vuorokausiannoksia. Kun annokset otettiin tyhjiin mahaan, AUC-arvo suureni yli 200 mg:n annoksia käytettäessä vähemmän kuin suorassa suhteessa annokseen. Paastonneilla terveillä tutkimushenkilöillä posakonatsolin kokonaispitoisuus suureni 48 tunnin aikana 58 %, kun kokonaisvuorokausiannos (800 mg) annettiin 200 mg:n annoksina neljästi vuorokaudessa, verrattuna annostukseen 400 mg kahdesti päivässä.

### Ruoan vaikutus suun kautta annetun annoksen imeytymiseen terveillä tutkimushenkilöillä

Posakonatsolin AUC-arvo on noin 2,6 kertaa suurempi, kun lääke annetaan rasvattoman aterian tai ravintovalmisteen (14 grammaa rasvaa) kanssa, ja 4 kertaa suurempi, kun se annetaan rasvaisen aterian (~ 50 grammaa rasvaa) kanssa, kuin jos se annetaan tyhjiin mahaan. Posakonatsoli tulee antaa ruoan tai ravintovalmisteen kanssa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Posakonatsoli imeytyy ja eliminoituu hitaasti, sen laskettu jakautumistilavuus on suuri (1774 litraa) ja se sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) proteiiniin, pääasiassa seerumin albumiiniin.

### Metabolia

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.

### Erittyminen

Posakonatsoli eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo on 35 tuntia (20 - 66 tuntia).  $^{14}\text{C}$ -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). Vakaa tila saavutetaan 7 - 10 vuorokauden toistuvan annostelun jälkeen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### Lapset (< 18-vuotiaat)

Kun 12:lle 8 - 17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, alhaisimpien pitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18 - 64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Alle 8-vuotiaista lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Vastaavasti profylaksia-tutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen

vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{av}$ ) oli kymmenellä nuorella (13 - 17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiaalla).

#### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

#### *Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)*

Iäkkäillä (24 yli 65-vuotiasta henkilöä) havaittiin suurentuneita  $C_{max}$ - (26 %) ja AUC-arvoja (29 %) nuorempiin (24 18 - 45-vuotiasta henkilöä) verrattuna. Kliinisissä tehoa selvittävässä tutkimuksessa posakonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli kuitenkin samanlainen.

#### *Etninen tausta*

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

#### *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 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.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastaneiden potilaiden pienessä tutkimusryhmässä ( $n = 12$ ) havaittiin altistuksen suurenemista ja puoliintumisajan pitenemistä maksan vajaatoiminnan yhteydessä (26,6 tuntia lievässä, 35,3 tuntia kohtalaisessa ja 46,1 tuntia vaikeassa vajaatoiminnassa; normaalin maksan toiminnan yhteydessä puoliintumisaika on 22,1 tuntia). Vaikeaan maksan vajaatoimintaan arvioidaan liittyvän noin 2-kertainen vakaan tilan AUC-arvon suureneminen. Farmakokineettiset tiedot maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat vähäiset, joten posakonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, koska puoliintumisajan piteneminen voi suurentaa lääkeainepitoisuutta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Koirilla havaittiin neuroonista 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 systeeminen altistus oli 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoitua, kun systeeminen altistus oli 1,4 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 1,4 kertaa ja apinoilla 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus.

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustomuutoksia ja epämuodostumia, synnytyshäiriöitä, tiineysajan pitenemistä ja keskimääräisen poikuekoon pienenemistä ja heikensi postnataalista elinkelpoisuutta altistustasoilla, jotka olivat pienempiä kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus ihmisellä. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa posakonatsoli oli embryotoksinen altistustasoilla, jotka olivat suurempia kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus. Kuten muidenkin atsoliryhmän sienilääkkeiden yhteydessä, näiden lisääntymistoimintoihin kohdistuvien vaikutusten katsottiin johtuvan hoidon steroidogeneesiin kohdistuvista vaikutuksista.

Posakonatsoli ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa. Karsinogeenisuustutkimuksissa ei tullut esiin erityisiä ihmisiin kohdistuvia vaaroja.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80  
Simetikoni  
Natriumbentsoaatti (E211)  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Glyseroli  
Ksantaanikumi  
Nestemäinen glukoosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keinotekoinen kirsikka-aromi, joka sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

105 ml oraalisuspensiota 123 ml:n pullossa (kellertävää tyyppin IV lasia), jossa on muovinen turvakorkki (polypropeenä) ja mittalusikka (polystyreeniä) 2 annokselle: 2,5 ml ja 5 ml.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

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

EU/1/05/321/001

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

25.10.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.emea.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Ranska

**B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvetdon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLO** (*Ulkopakkaus*)

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Posaconazole SP 40 mg/ml oraalisuspensio  
posakonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös nestemäistä glukoosia.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota  
Mittalusikka

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

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

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Jäljelle jäänyt lääkevalmiste tulee hävittää neljän viikon kuluttua pullon avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäättyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/321/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Posaconazole SP

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLO** (*Pullon nimilippu*)

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Posaconazole SP 40 mg/ml oraalisuspensio  
posakonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös nestemäistä glukoosia.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota  
Mittalusikka

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

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

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäättyä.



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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/321/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

### Posaconazole SP 40 mg/ml oraalisuspensio posakonatsoli

#### Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Posaconazole SP on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Posaconazole SP-valmistetta
3. Miten Posaconazole SP-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Posaconazole SP-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### 1. MITÄ POSACONAZOLE SP ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Posaconazole SP kuuluu sienilääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä triatsolijohdokset. Näitä lääkkeitä käytetään hyvin monenlaisten sieni-infektioiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Posaconazole SP-valmisteen teho perustuu siihen, että se tuhoaa ihmisille infektiota aiheuttavia tiettytyypisiä sieniä tai pysäyttää niiden lisääntymisen.

Posaconazole SP-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon seuraaventyypisissä sieni-infektioissa:

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

Posaconazole SP-valmistetta voidaan käyttää sieni-infektioiden ehkäisyyn potilailla, joiden puolustusmekanismi saattaa olla heikentynyt muiden lääkkeiden tai sairauksien vuoksi.

### 2. ENNEN KUIN OTAT POSACONAZOLE SP-VALMISTETTA

#### Älä ota Posaconazole SP-valmistetta

- Jos olet allerginen (yliherkkä) posakonatsolille tai Posaconazole SP-valmisteen jollekin muulle aineelle.
- Jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja (käytetään migreenin hoitoon). Posakonatsoli saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta veressä, mikä voi vähentää merkittävästi verenvirtausta joihinkin elimistön osiin ja aiheuttaa kudonsvaurioita.

- Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Posakonatsoli voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta veressä, mikä voi johtaa erittäin vakaviin sydämen rytmihäiriöihin:
  - terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
  - astemitsoli (käytetään allergioiden hoitoon)
  - sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon)
  - pimotsidi (käytetään Touretten oireyhtymän hoitoon)
  - halofantriini (käytetään malarian hoitoon)
  - kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon).
- Jos käytät simvastatiinia, lovastatiinia, atorvastatiinia tai eräitä muita samankaltaisia lääkkeitä (joista käytetään nimeä HMG-CoA-reduktaasin estäjät tai statiinit), joita käytetään veren korkean kolesterolipitoisuuden alentamiseen.

Katso kohdasta "Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto", millä muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Posaconazole SP-valmisteen kanssa.

### **Ole erityisen varovainen Posaconazole SP-valmisteen suhteen**

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Niiden yllä mainittujen lääkkeiden lisäksi, joita ei tule käyttää yhdessä posakonatsolin kanssa sydämen rytmihäiriövaaran vuoksi, on myös muita lääkkeitä, joita käytettäessä rytmihäiriöiden mahdollisuus saattaa kasvaa, jos niitä käytetään samanaikaisesti posakonatsolin kanssa. Kerro lääkärille kaikista lääkkeistä, joita parhaillaan käytät (sekä lääkärin määräämistä että muista lääkkeistä).

Kerro lääkärille:

- Jos olet joskus saanut allergisen reaktion muista atsoli- tai triatsoliryhmän lääkkeistä. Näitä ovat ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli.
- Jos sinulla on tai on ollut jokin maksasairaus. Sinulta saatetaan ottaa tiettyjä verikokeita Posaconazole SP-hoidon aikana.
- Jos sinulla on jokin munuaissairaus ja käytät munuaisiin vaikuttavia lääkkeitä.
- Jos saat vaikeaa ripulia tai oksentelua, sillä ne saattavat heikentää Posaconazole SP-valmisteen tehoa.
- Jos sinulle on joskus kerrottu, että sinulla on jokin seuraavista häiriöistä:
  - Sydänsähkökäyrässä (EKG) poikkeama, josta käytetään nimitystä pitkä QTc-aika.
  - Sydänlihaksen heikkous tai sydämen vajaatoiminta.
  - Erittäin hidas sydämen syke
  - Mikä tahansa sydämen rytmihäiriö.
  - Mikä tahansa häiriö, jossa veressäsi on tavallisesta poikkeava määrä kaliumia, magnesiumia tai kalsiumia.

Posaconazole SP on tarkoitettu vain aikuisille (yli 18-vuotiaille).

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tutustu edellä olevaan luetteloon lääkkeistä, joita ei saa käyttää Posaconazole SP-hoidon aikana.

Eräät muut lääkkeet, joita voidaan joskus antaa Posaconazole SP-hoidon aikana, saattavat vaatia erityistä seurantaa.

Tietyt lääkkeet voivat joko suurentaa posakonatsolin pitoisuutta veressä (mikä voi lisätä haittavaikutusten vaaraa) tai pienentää sitä (mikä voi heikentää hoidon tehoa).

Lääkkeitä, jotka voivat pienentää posakonatsolin pitoisuutta veressä, ovat:

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

- Lääkkeet, joita käytetään mahan happamuuden vähentämiseen, kuten simetidiini ja ranitidiini tai omepratsoli, ja vastaavanlaiset lääkkeet, joista käytetään nimitystä protonipumpun estäjät.

Posaconazole SP voi suurentaa joidenkin muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä (mikä voi lisätä haittavaikutusten vaaraa). Tällaisia lääkkeitä ovat:

- Vinkristiini, vinblastiini ja muut vinka-alkaloidit (käytetään syövän hoidossa)
- Siklosporiini (käytetään elinsiirtojen jälkeen)
- Takrolimuusi ja sirolimuusi (käytetään elinsiirtojen jälkeen)
- Rifabutiini (käytetään tiettyjen infektioiden hoidossa)
- HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet, joista käytetään nimeä proteaasimestäjät (mukaan lukien lopinaviiri ja atansaviiri, joita annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa), sekä ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI)
- Midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami ja eräät muut samankaltaiset lääkkeet, joista käytetään nimeä bentsodiatsepiinit (käytetään rauhoittavina tai lihaksia rentouttavina lääkkeinä)
- Diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, nisoldipiini ja eräät muut kalsiummestäjiin kuuluvat lääkkeet (käytetään korkean verenpaineen hoidossa)
- Digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoidossa)
- Sulfonyyliureat kuten glipitsidi (käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen).

#### **Posaconazole SP-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa**

Posaconazole SP-annos tulee ottaa aterian yhteydessä tai jos et voi syödä, ravintovalmisteannoksen kanssa, jotta parannetaan lääkkeen imeytymistä. Katso lisätietoja suspension ottamisesta tämän pakkausselosteen kohdasta 3.

#### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana, ennen kuin aloitat Posaconazole SP-valmisteen käytön. Älä käytä Posaconazole SP-valmistettä raskauden aikana, paitsi jos lääkäri on niin määrännyt. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Posaconazole SP-hoidon aikana, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Posaconazole SP-valmistettä.

Älä imetä saadessasi Posaconazole SP-hoitoa.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tietoja Posaconazole SP-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole. Kerro lääkärille, jos havaitset vaikutuksia, jotka voivat haitata ajamista tai koneiden käyttöä, kuten uneliaisuutta tai näön hämärtymistä.

#### **Tärkeää tietoa Posaconazole SP-valmisteen sisältämistä aineista**

5 millilitraa Posaconazole SP suspensiota sisältää noin 1,75 g sokeria. Sinun ei pidä käyttää tätä lääkettä, jos sinulla on niin kutsuttu glukoosi-galaktosin imeytymishäiriö, ja sinun on otettava tämä sokerimäärä huomioon, jos sinun on jostakin syystä tarkkailtava sokerinkäyttöäsi.

### **3. MITEN POSACONAZOLE SP-VALMISTETTA OTETAAN**

Käytä Posaconazole SP-valmistettä ainoastaan niin kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri seuraa hoidon tehoa ja vointiasi ja päättää sen perusteella, kuinka pitkään Posaconazole SP-hoitoa on jatkettava ja tarvitseeko vuorokausiannostasi muuttua.

Käyttöaihe	Annos
Hoitoon huonosti reagoivat sienten aiheuttamat infektiot	Ota 400 mg (kaksi 5 ml mittalusikallista) suspensiota kaksi kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa tai ravintovalmisteiden kanssa, jos et siedä ruokaa. Ellet voi syödä ruokaa etkä käytät ravintovalmisteita, lääkäri neuvoo sinua ottamaan 200 mg (yksi 5 ml:n mittalusikallinen) neljä kertaa vuorokaudessa.
Sammaksen hoito	Ota hoidon ensimmäisenä päivänä 200 mg (yksi 5 ml mittalusikallinen) kerran. Ensimmäisen päivän jälkeen ota 100 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ravintovalmisteiden kanssa, jos et siedä ruokaa.
Vakavien sieni-infektioiden ennaltaehkäisy	Ota 200 mg (yksi 5 ml mittalusikallinen) kolme kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa tai ravintovalmisteiden kanssa, jos et voi syödä.

**Jos otat enemmän Posaconazole SP-valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohtat ottaa Posaconazole SP-valmistetta**

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

**4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Posaconazole SP-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla sadasta) ovat:

Päänsärky, huimaus, puutuminen tai pistely  
 Uneliaisuus  
 Pahoinvointi (huonovointisuus), ruokahaluttomuus, vatsakipu, ripuli, vatsavaivat, oksentelu, ilmavaivat, suun kuivuminen  
 Epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa  
 Ihottuma  
 Heikkous, väsymys  
 Veren valkosolujen väheneminen (mikä voi lisätä infektiotilaa)  
 Kuume  
 Suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta) ovat:

Anemia, veren hyytymistä edistävien solujen eli niin kutsuttujen verihiutaleiden väheneminen, tietyntyyppisten valkosolujen väheneminen, imusolmukkeiden suureneminen  
 Allerginen reaktio  
 Korkea veren sokeriarvo  
 Tunne- tai liikehäiriöt, vapina, kouristuskohotukset  
 Sydämen rytmihäiriöt, esimerkiksi erittäin nopea sydämen syke (palpitaatio), poikkeavat tulokset sydäntutkimuksessa (esim. sydämen rytmiä kartoittavassa EKG-tutkimuksessa)  
 Korkea tai alhainen verenpaine  
 Haimatulehdus  
 Maksatulehdus, maksavaurio, ikterus (ihon tai silmien keltaisuus)  
 Munuaisten toimintahäiriöt, munuaisten vajaatoiminta  
 Kuukautishäiriöt  
 Näön hämärtyminen  
 Hiustenlähtö, kutina

Suun haavaumat  
Vilunväristykset, yleinen huonovointisuus tai heikkouden tunne  
Hajanaiset kiputuntemukset, myös lihaksissa sekä nivelissä, selkäkipu  
Nesteen kertyminen, muuttuneet lääkeainepitoisuudet.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta) ovat:

Keuhkokuume ja muut keuhkovauriot  
Kaikkien verisolujen vähyys, veren hyytymishäiriöt, verenvuoto  
Vaikeat allergiset reaktiot kuten laajalle levinnyt rakkulaihottuma ja ihon kesiminen  
Lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen  
Muutokset aivojen toiminnassa, pyörtyminen  
Äkilliset muutokset käyttäytymisessä, vaikeus ajatella tai puhua  
Kipu, heikkous, käsivarsien tai jalkojen puutuminen tai pistely  
Masennus  
Kaksoiskuvat, sokea tai tumma täplä näkökentässä  
Ongelmia kuulossa  
Sydämen vajaatoiminta tai sydänkohtaus, sydämen rytmihäiriöt  
Aivohalvaus, veritulppa aivoissa, raajoissa tai keuhkoissa  
Suolisto verenvuoto  
Maksatulehdus tai maksan vajaatoiminta, harvoin kuolemaan johtavia  
Maksan ja pernan laajentuminen, maksan aristus  
Vesirakkulainen ihottuma, ihonalaisen verenvuodon aiheuttamat laajat purppuranpunaiset värjäytymät iholla  
Munuaistulehdus  
Kipu rinnassa  
Kasvojen tai kielen turvotus.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## 5. POSACONAZOLE SP-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa jäätyä.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.  
Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Jos pullossa on vielä suspensiota jäljellä neljän viikon kuluttua siitä, kun pullo ensimmäisen kerran avattiin, sitä ei saa enää käyttää. Palauta apteekkiin pullo, johon on jäänyt suspensiota.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Posaconazole SP sisältää

- Posaconazole SP-oraalisuspension vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.
- Suspension muut aineet ovat polysorbaatti 80, simetikoni, natriumbentsoatti (E211), natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, glyseroli, ksantaanikumi, nestemäinen

glukoosi, titaanidioksidi (E171), keinotekoinen kirsikka-aromi, joka sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia, ja puhdistettu vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

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

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### Myyntiluvan haltija:

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

#### Valmistaja:

SP S.A.  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

#### **България**

Ийст Парк Трейд Център  
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2  
BG-София 1407  
Тел.: +359 2 806 3030

#### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: +36 1 457-8500

#### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

#### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel: + 356-21 23 21 75

#### **Danmark**

Lautrupbjerg 2  
DK-2750 Ballerup  
Tlf: + 45-44 39 50 00

#### **Nederland**

Maarssebroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

#### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

#### **Norge**

Pb. 398  
N-1326 Lysaker  
Tlf: + 47 67 16 64 50

#### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

#### **Österreich**

Am Euro Platz 2  
A-1120 Wien  
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31



Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Άλμπος  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

**España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

**France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

**Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

**Ísland**

Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

Via fratelli Cervi snc,  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Bauskas 58a -401  
Rīga, LV-1004  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Kęstučio g/ 65/40  
LT-08124 Vilnius  
Tel. + 370 52 101868

**Polska**

Ul. Taśmowa 7  
PL-02-677 Warszawa  
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

**Portugal**

Rua Agualva dos Açores 16  
P-2735-557 Agualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

**România**

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 București  
Tel. + 40 21 233 35 30

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 01 3001070

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel: + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 86/PB 86  
FIN-02151 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

**Sverige**

Box 6185  
S-102 33 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>