

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,75 g glukoosia per 5 ml suspensiota.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,25 mg bentsyylialkoholia per 5 ml suspensiota.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen suspensio

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Noxafil-oraalisuspensio on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

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

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

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

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtäävää kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS), ja hoitojen odotetaan johtavan pitkittyneeseen neutropeniaan ja joilla on suuri riski kehittää syvä sieni-infektio.
- Potilaat, joille on tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja jotka saavat suurina annoksina käänteishyljinnän estoon immunosuppressiivista lääkehoitoa, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Noxafil infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja Noxafil-enterotablettien käyttö invasiivisen aspergilloosin ensisijaisena hoitona: ks. valmisteyhteenveto.

## 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.

### **Noxafil-oraalisuspension ja Noxafil-tablettien tai Noxafil enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ei-vaihdettavuus**

Noxafil-oraalisuspensio on tarkoitettu vain aikuisille ( $\geq 18$ -vuotiaille). Vähintään 2-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille pediatriksille potilaille on saatavilla toinen lääkemuoto (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten).

Oraalisuspensiota ei pidä käyttää vaihdellen tablettien kanssa eikä enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten kanssa, sillä näillä on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkeainepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääkemuodolle annettuja erityisiä annostusohjeita.

#### Annostus

Noxafil on saatavana myös 100 mg enterotablettina, 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten ja 300 mg enterojauheena ja liuottimena, oraalisuspensiota varten. Noxafil-tableteilla saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla sekä ruoan kanssa että tyhjiin mahaan otettaessa. Tabletti on siis oraalisuspensiota suositeltavampi lääkemuoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi.

Suositteltu annos on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos aikuisille käyttöaiheen mukaan

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos ja hoidon kesto</b> (katso kohta 5.2)
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	200 mg (5 ml) neljästi vuorokaudessa. Potilaat, jotka sietävät ruokaa tai ravintovalmisteita, voivat ottaa vaihtoehtoisesti 400 mg (10 ml) kahdesti vuorokaudessa aterian tai ravintovalmisteen yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairauden vaikeusasteesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Suunielun kandidiaasi	Aloitusannos 200 mg (5 ml) kerran vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa 13 päivän ajan. Noxafil-annos annetaan aterian tai ravintovalmisteen (potilaille, jotka eivät voi syödä) yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen, jotta lääkkeen oraalinen imeytyminen paranee ja taataan riittävä annos.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	200 mg (5 ml) kolme kertaa vuorokaudessa. Noxafil-annos annetaan aterian tai ravintovalmisteen (potilaille, jotka eivät voi syödä) yhteydessä tai välittömästi niiden jälkeen, jotta lääkkeen oraalinen imeytyminen paranee ja taataan riittävä annos. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm <sup>3</sup> .

## Erityiset potilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child-Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

### *Pediatriiset potilaat*

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Pediatriisille potilaille on saatavilla kaksi muuta suun kautta otettavaa lääkemuotoa: Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten ja Noxafil-tabletit.

## Antotapa

Suun kautta

Oraalisuspensiota on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

### Yliherkkyys

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

### Maksatoksisuus

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

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

#### Maksan toiminnan seuraaminen

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

#### Pidentynyt QTc-aika

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

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

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoitoon aloittamista ja hoidon aikana.

#### Yhteisvaikutukset

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

#### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

#### Vinkristiinitoksisuus

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

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

#### Venetoklaksitoksisuus

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

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

### Maha-suolikanavan toimintahäiriö

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

### Glukoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,75 g glukoosia per 5 ml suspensiota. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Natrium

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

### Natriumbentsoaatti

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

### Bentsyylialkoholi

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

### Propyleeniglykoli

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

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

### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

#### *Rifabutiini*

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

#### *Efavirentsi*

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

#### *Fosamprenaviiri*

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

#### *Fenytoiini*

Fenytoiini (200 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa 41 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja fenytoiinin ja muiden vastaavien induktorien (esim. karbamatsepiinin,

fenobarbitaalin, primidonin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

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

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 H<sub>2</sub>-salpaajien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan. Vastaavasti 400 mg posakonatsolin ja esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa) samanaikainen käyttö pienensi keskimääräistä  $C_{\max}$ -arvoa 46 % ja AUC-arvoa 32 % verrattuna 400 mg posakonatsoliin yksinään. Posakonatsolin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan.

#### *Ruoka*

Ruoka lisää posakonatsolin imeytymistä merkittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

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

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

#### *Torajyväalkaloidit*

Posakonatsoli saattaa suurentaa torajyväalkaloidien (ergotamiinin ja dihydroergotamiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa ergotismiin. Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.3).

#### *CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini)*

Posakonatsoli saattaa suurentaa huomattavasti CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoitoon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rabdomyolyyysiin (ks. kohta 4.3).

#### *Vinka-alkaloidit*

Useimmat vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) ovat CYP3A4:n substraatteja. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö

vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoista sienilääkettä.

#### *Rifabutiini*

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

#### *Sirolimuusi*

Posakonatsolioraalisuspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoidon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoidon päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoidon aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeuttiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoidon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

#### *Siklosporiini*

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

#### *Takrolimuusi*

Posakonatsoli suurensi takrolimuusin (0,05 mg/kg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa 121 % ja AUC-arvoa 358 %. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoidon lopettamista. Jos takrolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan posakonatsolihoito, takrolimuusiannosta pitää pienentää (esim. noin kolmannekseen nykyisestä annoksesta). Tämän jälkeen takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön aikana, ja posakonatsolihoidon päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

#### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

Koska HIV-proteaasi-inhibiittorit ovat CYP3A4-substraatteja, posakonatsolin voidaan olettaa suurentavan näiden retroviruslääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä henkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin



2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atsanaviirihoitoon tai atsanaviirin 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-entsyymin kautta metaboloituvat bentsodiatsepiinit*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annetulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsoli-oraalisuspension toistuva anto suun kautta (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annetun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7–6,4). Posakonatsoli oraalisuspensiona 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annetun midatsolaamin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 6,2-kertaiseksi (vaihteluväli 1,6–7,6). Molemmat posakonatsolin annokset suurensivat suun kautta annettavan midatsolaamin (2 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvoa 4,5-kertaiseksi. Lisäksi oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annetun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin. Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

#### *Digoksiini*

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

#### *Sulfonyyliureat*

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

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

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

#### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ks. venetoklaksin valmisteyhtenveto.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Posakonatsolilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 180 mg/kg (1,7 kertaa annostus 400 mg kahdesti vuorokaudessa laskettuna vakaan tilan plasmapitoisuuksien perusteella terveillä vapaaehtoisilla) tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 45 mg/kg (2,2 kertaa annostus 400 mg kahdesti vuorokaudessa). Ei ole olemassa kliinistä kokemusta, jonka perusteella voitaisiin arvioida posakonatsolin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta on arvioitu > 2400 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaoloaikana saaduista kokemuksista. Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume ja kohonnut bilirubiiniarvo.

### Haittavaikutustaulukko

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

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

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio
Harvinaiset:	yliherkkyysreaktio

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

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Melko Harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuukautishäiriöt kipu rinnassa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuume, voimattomuus, uupumus turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

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

§ Ks. kohta 4.4.

#### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

##### *Maksa ja sappi*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 $\alpha$ -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 näihin kausaalisiin tekijöihin.

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

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

### Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

### Raja-arvot

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

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

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

### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

### 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  $\sim$  200. Jos potilaalla on *Aspergillus*-infektio, on erityisen tärkeää pyrkiä varmistamaan, että

maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2, suositeltu annostus ja ruoan vaikutus imeytymiseen).

## Kliiniset kokemukset

### Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

#### *Invasiivinen aspergilloosi*

Ei-vertailevassa tutkimuksessa (tutkimus 0041) posakonatsolioraalisuspensiota annettiin 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä retrospektiivisestä katsauksesta. Ulkopuolisessa vertailuryhmässä oli 86 potilasta, jotka saivat käytettävissä olevaa hoitoa (kuten edellä) pääasiassa samanaikaisesti ja samoissa paikoissa kuin posakonatsolilla hoidetut potilaat. Aikaisempi hoito katsottiin tehottomaksi useimmissa aspergilloositapauksissa sekä posakonatsoliryhmässä (88 %) että ulkopuolisessa vertailuryhmässä (79 %).

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

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

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

#### *Fusarium*-lajit

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

#### *Kromoblastomykoosi/mysetooma*

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

#### *Koksidiodomykoosi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi kääntheishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitotaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) kääntheishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

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

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

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

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

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

#### Pediatriiset potilaat

Mitään posakonatsoli-oraalisuspension annosta ei voida suositella pediatriisille potilaille.

Posakonatsolin muiden lääkemuotojen (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten) turvallisuus ja teho on kuitenkin varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla. Lisätiedot, ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvetot.



## EKG-arviointi

Yhteensä 173 terveeltä vapaaehtoiselta 18–85-vuotiaalta mieheltä ja naiselta otettiin useita EKG-rekisteröintejä samoina ajankohtina 12 tunnin jakson aikana ennen posakonatsolioraalisuspension antamista ja posakonatsolioidon 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 tyhjään mahaan, AUC-arvo suureni yli 200 mg:n annoksia käytettäessä vähemmän kuin suorassa suhteessa annokseen. Paastonneilla terveillä tutkimushenkilöillä posakonatsolin kokonaispitoisuus suureni 2,6-kertaiseksi, kun kokonaisvuorokausiannos (800 mg) annettiin 200 mg:n annoksina neljästi vuorokaudessa, verrattuna annostukseen 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

Posakonatsolin imeytyminen parani merkittävästi, kun 400 mg posakonatsolia (kerran vuorokaudessa) annettiin rasvaisen aterian (~ 50 grammaa rasvaa) yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen,  $C_{max}$ -arvo suureni noin 330 % ja AUC-arvo noin 360 %, verrattuna posakonatsolin antoon ennen ateriaa. Posakonatsolin AUC-arvo on 4 kertaa suurempi, kun se annetaan rasvaisen aterian (~ 50 grammaa rasvaa) kanssa ja noin 2,6 kertaa suurempi, kun se annetaan rasvattoman aterian tai ravintovalmisteeseen (14 grammaa rasvaa) kanssa, kuin jos se annetaan tyhjään mahaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja, eivätkä CYP450-entsyymien estäjät todennäköisesti vaikuta sen pitoisuuksiin. Suurin osa kiertävistä metaboliiteista on posakonatsolin glukuronidikonjugaatteja, ja oksidatiivisia (CYP450-järjestelmän kautta välittyviä) metaboliitteja esiintyy vain vähän. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien osuus on noin 17 % annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta.

### Eliminaatio

Posakonatsoli eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo on 35 tuntia (20–66 tuntia).  $^{14}C$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta), ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaa tila saavutetaan 7–10 vuorokauden toistuvan annostelun jälkeen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, alhaisimpien pitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18–64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Vastaavasti profylaksia-tutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{av}$ ) oli kymmenellä nuorella (13–17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiailla). Tutkimuksessa, jossa 136 neutropeenista pediatria potilasta iältään 11 kuukautta–17 vuotta sai posakonatsolioraalisuspensiota enintään 18 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, noin 50 % saavutti ennalta määritetyn tavoitteen (7. päivänä vakaan tilan keskipitoisuus 500 ng/ml–2500 ng/ml).

Yleensä altistus näytti olevan suurempi vanhemmilla potilailla (7–18-vuotiaat) kuin nuoremmilla (2–7-vuotiaat).

#### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Etninen tausta*

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

#### *Paino*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä painoon. Potilailla, joiden paino on > 120 kg,  $C_{av}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on < 50 kg,  $C_{av}$  suurenee 19 %.

Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensiona annetun 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*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Koirilla havaittiin neuronaalista fosfolipidoosia, kun hoitoa jatkettiin  $\geq 3$  kuukauden ajan annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisillä. Samaa löydöstä ei saatu, kun hoitoa annettiin apinoille vuoden ajan. Koirilla ja

apinoilla tehdyssä 12 kuukauden neurotoksisuustutkimuksissa ei havaittu keskus- eikä ääreishermoston toimintaan kohdistuneita vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli suurempi kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus.

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

Apinoilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa ei havaittu EKG-muutoksia, ei myöskään QT- ja QTc-aikaan kohdistuneita vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoitavuudesta, kun systeeminen altistus oli 1,4 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 1,4 kertaa ja apinoilla 4,6 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80  
Simetikoni  
Natriumbentsoaatti (E211)  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Glyseroli  
Ksantaanikumi  
Nestemäinen glukoosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keinotekoinen kirsikka-aromi, joka sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia (E1520)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: 4 viikkoa

#### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

EU/1/05/320/001

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

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

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<{KK/VVVV}>

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 100 mg enterotabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti)

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi.

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatriksille potilaille ja aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

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

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

Noxafil-enterotabletit on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatriksille potilaille ja aikuispotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtäävää kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS), ja hoitojen odotetaan johtavan pitkittyneeseen neutropeniaan ja joilla on suuri riski kehittää syvä sieni-infektio.
- Potilaat, joille on tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja jotka saavat suurina annoksina käänteishyljinnän estoon immunosuppressiivista lääkehoitoa, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhteenvedosta tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

## Noxafil-tablettien ja Noxafil-oraalisuspension ei-vaihdettavuus

Tablettia ei pidä käyttää vaihdellen oraalisuspension kanssa, sillä näillä kahdella lääke muodolla on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkeainepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääke muodolle annettuja erityisiä annostusohjeita.

### Annostus

Noxafil on saatavana myös 40 mg/ml oraalisuspensiona, 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten ja 300 mg enterojauheena ja liuottimena, oraalisuspensiota varten. Noxafil-tableteilla saavutetaan yleensä suurempi lääkeainepitoisuus plasmassa kuin Noxafil-oraalisuspensiolla sekä ruoan kanssa että tyhjiin mahaan otettaessa. Tabletti on siis oraalisuspensiota suositeltavampi lääke muoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi.

Suosittelun annos vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatrialle potilaille ja aikuisille on esitetty taulukossa 1.

Noxafil enterojauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten suositellaan annettavaksi suun kautta vähintään 2-vuotiaille pediatrialle potilaille, joiden paino on enintään 40 kg. Lisätiedot annostelusta, ks. enterojauheen ja liuotimen (oraalisuspensiota varten) valmisteyhteenveto.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville pediatrialle potilaille ja aikuispotilaille käyttöaiheen mukaan

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

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child-Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

### *Pediatriset potilaat*

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

### Yliherkkyys

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

### Maksatoksisuus

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

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

### Maksan toiminnan seuraaminen

Maksan toimintakokeet on tehtävä posakonatsolihoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja posakonatsolihoitoon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriokokeiden (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla.

Posakonatsolihoiton lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairaudesta kehittyneeseen.

#### Pidentynyt QTc-aika

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

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

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoiton aloittamista ja hoidon aikana.

#### Yhteisvaikutukset

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

#### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

#### Vinkristiinitoksisuus

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

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

#### Venetoklaksitoksisuus

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

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

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

#### Pitoisuudet plasmassa

Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen ovat yleensä korkeammat kuin posakonatsolioraaliosuspensiolla saavutetut pitoisuudet. Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla (ks. kohta 5.2).

#### Maha-suolikanavan toimintahäiriö

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



## Natrium

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

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

### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

### *Rifabutiini*

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

### *Efavirensi*

Efavirensi (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 50 %. Posakonatsolin ja efavirensin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

### *Fosamprenaviiri*

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

### *Fenytoiini*

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

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

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa.

### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Posakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä. Posakonatsolin ja CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö saattaa selvästi suurentaa CYP3A4-substraateille altistumista, kuten alla on kuvattu takrolimuusin, sirolimuusin, atatsanaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaan sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittavaikutuksia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa. Useat

interaktiotutkimukset on tehty terveillä vapaaehtoisilla, jotka altistuvat suuremmalle posakonatsolin pitoisuudelle kuin samalla annoksella hoidetut potilaat. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraatteihin saattaa olla hieman vähäisempi potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla. Tämän vaikutuksen oletetaan vaihtelevan potilaiden välillä johtuen erilaisesta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin vaikutus CYP3A4-substraattien plasmapitoisuuksiin saattaa myös vaihdella samalla potilaalla.

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

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

*Torajyväalkaloidit*

Posakonatsoli saattaa suurentaa torajyväalkaloidien (ergotamiinin ja dihydroergotamiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa ergotismiin. Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.3).

*CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini)*

Posakonatsoli saattaa suurentaa huomattavasti CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoitoon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rbdomyolyyysiin (ks. kohta 4.3).

*Vinka-alkaloidit*

Useimmat vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) ovat CYP3A4:n substraatteja. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoista sienilääkettä.

*Rifabutiini*

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

*Sirolimuusi*

Posakonatsolioraalilisuspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoitoon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoitoon päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoitoon aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeutiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoitoon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä

tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

#### *Siklosporiini*

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

#### *Takrolimuusi*

Posakonatsoli suurensi takrolimuusin (0,05 mg/kg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa 121 % ja AUC-arvoa 358 %. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoitoon lopettamista. Jos takrolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan posakonatsolihoito, takrolimuusiannosta pitää pienentää (esim. noin kolmannekseen nykyisestä annoksesta). Tämän jälkeen takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön aikana, ja posakonatsolihoitoon päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

#### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

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

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensionaan annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annettulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsolioraalisuspension toistuva anto (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annettun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7–6,4). Posakonatsoli oraalisuspensionaan 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annettun midatsolaamin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 6,2-kertaiseksi (vaihteluväli 1,6–7,6). Molemmat posakonatsolin annokset suurensivat suun kautta annettavan midatsolaamin (2 mg kerta-annos)  $C_{\max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvoa 4,5-kertaiseksi. Lisäksi oraalisuspensionaan annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annettun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin. Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

#### *Digoksiini*

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

#### *Sulfonyyliureat*

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

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

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

#### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto.

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

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

### Posakonatsolitabletit

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

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

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

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

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

### Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

\* Perustuvat häirtävaiikutuksiin, joita on havaittu oraalisuspension, enterotablettien, infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

#### Tärkeimpien häirtävaiikutusten kuvaus

##### *Maksa ja sappi*

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

##### Epäillyistä häirtävaiikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

Posakonatsolitablettien yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionä annettun posakonatsolin annostus oli enintään 1600 mg/vrk, häirtävaiikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä

haittavaikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsolioraalisuspensiota 1200 mg kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Tutkija ei havainnut haittavaikutuksia.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Mikrobiologia

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

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

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

#### Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

#### Raja-arvot

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

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



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

#### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

#### Kliiniset kokemukset

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

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

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

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

#### **Taulukko 3.** Invasiivisen aspergilloosin posakonatsolihoitoa arvioinut tutkimus 1:

kokonaiskuolleisuus päivään 42 ja päivään 84 mennessä, lähtöryhmien mukainen populaatio (ITT) ja koko analyysijoukon populaatio (FAS)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

\* Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
mukaan ositettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.					

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

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

*Tiivistelmä posakonatsolitableteilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)*

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

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

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

Taulukossa 5 on esitetty kvartiilianalyysinä vertailu lääkainealtistuksesta ( $C_{av}$ ) tabletteina ja oraalisuspensionä annettujen terapeutisten posakonatsoliannosten jälkeen. Posakonatsoliannokset olivat tabletteina annettujen annosten jälkeen yleisesti suurempia kuin oraalisuspensionä annettujen annosten jälkeen mutta osittain päällekkäisiä niiden kanssa.

**Taulukko 5.** Keskimääräisten pitoisuuksien (Cav) kvartiilianalyysit posakonatsolitableteilla ja -oraalisuspensiolla tehdyistä keskeisistä potilastutkimuksista

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

*Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista*

*Invasiivinen aspergilloosi*

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensionona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä (tutkimus 0041). Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä 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 6 käy ilmi, onnistunut hoitovaste (täydellinen tai osittainen paraneminen) todettiin hoidon päättyessä 42 prosentilla posakonatsolia saaneista potilaista ja 26 prosentilla ulkopuolisen vertailuryhmän potilaista. Tämä ei ollut kuitenkaan prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, joten kaikkia vertailuja ulkopuoliseen vertailuryhmään on tarkasteltava varauksin.

**Taulukko 6.** Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

#### *Fusarium*-lajit

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

#### *Kromoblastomykoosi/mysetooma*

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

#### *Koksidoidomykoosi*

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

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

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

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi käännteishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitojaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) käännteishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensionaan (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitojakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää

<sup>2</sup> Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myelooinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

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

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

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

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

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

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

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

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

**Taulukko 8.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa.

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

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

### Pediatriset potilaat

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia.

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

Posakonatsolin (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten) turvallisuus ja teho on varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla. Posakonatsolin käyttöä näissä ikäryhmissä tukee näyttö aikuisilla tehdyistä asianmukaisista ja hyvin kontrolloiduista posakonatsolitutkimuksista sekä pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatu tieto farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta (ks. kohta 5.2). Pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu uusia turvallisuussignaaleja, jotka liittyisivät posakonatsolin käyttöön pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden pediatriisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

### EKG-arviointi

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

### Imeytyminen

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

Kun terveille tutkittaville annettiin posakonatsolitabletteja 300 mg:n kerta-annoksena runsaasti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen,  $AUC_{0-72\text{ h}}$  ja  $C_{max}$  olivat suuremmat kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen ( $AUC_{0-72\text{ h}}$  51 % ja  $C_{max}$  16 %). Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin  $C_{av}$  on 20 % suurempi, kun valmiste annetaan aterian yhteydessä, verrattuna paastotilaan.

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

### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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

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

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

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

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia (n = 3). Oraalisuspensionä annettun posakonatsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu lapsipotilailla. Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia oraalisuspensionä 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, alhaisimpien pitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18–64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Alle 8-vuotiaista lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Vastaavasti profylaksia-tutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{av}$ ) oli kymmenellä nuorella (13–17-vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiailla).

### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

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

#### *Etninen tausta*

Posakonatsolitablettien käytöstä ei ole riittävästi tietoja eri etnisten ryhmien hoidossa.

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

#### *Paino*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä painoon. Potilailla, joiden paino on  $> 120$  kg,  $C_{av}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on  $< 50$  kg,  $C_{av}$  suurenee 19 %.

Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensionaan annetun 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 ryhmisiin [ $< 40$  % 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 hemodialysissä.

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

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



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Posakonatsoli ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa.

Karsinogeenisuustutkimuksissa ei tullut esiin erityisiä ihmisiin kohdistuvia vaaroja.

Prekliinisessä tutkimuksessa, jossa hyvin nuorille koirille annettiin posakonatsolia laskimoon (2 viikon iästä 8 viikon ikään), hoitoa saaneilla eläimillä havaittiin useammin aivokammioiden laajenemista kuin samanaikaisen vertailuryhmän eläimillä. Hoitojaksoa seuranneen 5 kuukauden lääkkeettömän jakson jälkeen laajentuneiden aivokammioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa verrokkiryhmän ja hoidettujen eläinten välillä. Tähän löydökseen ei liittynyt neurologisia poikkeavuuksia tai käyttäytymis- tai kehityshäiriöitä, eikä vastaavia aivomuutoksia havaittu nuorilla koirilla, jotka saivat posakonatsolia joko suun kautta (4 vuorokauden iästä 9 kuukauden ikään) tai laskimoon (10 viikon iästä 23 viikon ikään). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisinaatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Piidioksidi, hammaslääkintään  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kuori

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

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

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

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

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg posakonatsolia.

Yksi ml sisältää 18 mg posakonatsolia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 462 mg (20 mmol) natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä (sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriininaatriumina (SBECD)).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas, väritön tai keltainen neste

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Invasiivinen aspergilloosi.

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaalle pediatrialle potilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 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.
- Kromblastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa, tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.

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

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaalle pediatrialle potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- 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.

Ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhteenvedosta tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

### Annostus

Noxafil on saatavana myös suun kautta otettavina lääkemuotoina (Noxafil 100 mg enterotabletit, 40 mg/ml oraalisuspensio ja 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten). Siirtymistä suun kautta otettavaan lääkemuotoon suositellaan heti, kun potilaan tila sallii (ks. kohta 4.4).

Suosittelut annos on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Suositeltu annos käyttöaiheen mukaan

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos ja hoidon kesto</b> (ks. kohta 5.2)
Invasiivisen aspergilloosin hoito (vain aikuiset)	Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil (300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten tai kolme 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg (300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten tai kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kaikki tablettiannokset voidaan ottaa aterioista riippumatta. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 6–12 viikkoa. Siirtyminen laskimoon annostelusta suun kautta annosteluun tai päinvastoin on hyväksyttävää, kun se on kliinisesti aiheellista.
Hoitoon huonosti reagoiva syvä sieni-infektio (IFI) / Ensilinjan hoitoa sietämättömät potilaat, joilla on syvä sieni-infektio	<b>Aikuiset:</b> Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairaudesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
	<b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriiset potilaat:</b> Kyllästysannoksena 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan perussairaudesta, immunosuppressiosta toipumisesta ja kliinisestä hoitovasteesta.
Syvien sieni-infektioiden estolääkitys	<b>Aikuiset:</b> Kyllästysannoksena 300 mg Noxafil kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm <sup>3</sup> .

Käyttöaihe	Annos ja hoidon kesto (ks. kohta 5.2)
	<p><b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat pediatriset potilaat:</b>  Kyllästysannoksena 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu potilaan toipumisesta neutropeniasta tai immunosuppressiosta. Akuuttia myelooista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden estolääkityksenä Noxafil tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm<sup>3</sup>.</p>

Noxafil annetaan keskuslaskimoreittiä pitkin, joko keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa. Noxafil infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena. Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatettrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.8 ja 6.6).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), apuaine sulfobutyylicetteribeetasyklodekstriinatriumin (SBECD) kumuloituminen on mahdollista. Noxafil on annettava näille potilaille suun kautta otettavina lääkemuotoina, paitsi jos hoidon hyötyjen ja riskien arviointi osoittaa, että on perusteltua käyttää Noxafil-infuusio-konsentraattia, liuosta varten. Näiden potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child-Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

##### *Pediatriset potilaat*

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Noxafil-infuusio-konsentraattia, liuosta varten, ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon sen prekliiniseen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.3).

#### Antotapa

Noxafil-infuusio-konsentraatti, liuosta varten, on laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen käyttöä. Noxafil annetaan keskuslaskimoreittiä pitkin, joko keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Noxafil-infuusio-konsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena.

Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatettrin kautta. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa infuusio-kohtan reaktioiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

##### Yliherkkyys

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

##### Maksatoksisuus

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

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

##### Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seuranta

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

##### Maksan toiminnan seuraaminen

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

##### Pidentynyt QTc-aika

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

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

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoiton aloittamista ja hoidon aikana.

Posakonatsolin maksimipitoisuuksien ( $C_{\max}$ ) keskiarvo plasmassa on infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saaneilla potilailla 4 kertaa suurempi kuin oraalisuspensiota saaneilla. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen voimistumista ei voida sulkea pois. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos posakonatsoli annetaan perifeerisesti, sillä suositeltu 30 minuutin infuusioaika voi suurentaa edelleen  $C_{\max}$ -arvoa.

#### Yhteisvaikutukset

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

#### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

#### Vinkristiinitoksisuus

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

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

#### Venetoklaksitoksisuus

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

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

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

#### Pitoisuudet plasmassa

Kun posakonatsoli annetaan laskimoon infuusiokonsentraattina, liuosta varten, plasman lääkeainepitoisuudet ovat yleisesti suurempia kuin jos se annetaan oraalisuspensiona. Joillakin potilailla posakonatsolin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua ajan myötä posakonatsolin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

#### Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisten tapahtumien riskiä on pidetty mahdollisena käytettäessä posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, mutta näitä tapahtumia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Tromboflebiittiä on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa. Varovaisuutta on noudatettava, jos havaitaan tromboembolisiin tapahtumiin viittaavia oireita tai löydöksiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

#### Natrium

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

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

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatin liuosta varten sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti niiden henkilöiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.



## Syklodekstriini

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä per injektiopullo.

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

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

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

#### *Rifabutiini*

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

#### *Efavirentsi*

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

#### *Fosamprenaviiri*

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

#### *Fenytoiini*

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

#### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Posakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä. Posakonatsolin ja CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö saattaa selvästi suurentaa CYP3A4-substraateille altistumista, kuten alla on kuvattu takrolimuusin, sirolimuusin, atatsanaviirin ja midatsolaamin yhteydessä. Varovaisuutta on syytä noudattaa laskimoon annettavien CYP3A4-substraattien ja posakonatsolin yhteiskäytössä, ja CYP3A4-substraatin annosta voi olla syytä pienentää. Jos posakonatsolia käytetään yhtäaikaan sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, jotka annetaan suun kautta ja joiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, mikä voi johtaa odottamattomiin haittavaikutuksiin, CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa ja/tai haittavaikutuksia on seurattava tarkoin ja annostusta on muutettava tarvittaessa.

*Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, halofantriini ja kinidiini (CYP3A4:n substraatit)*  
Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, halofantriinin tai kinidiinin kanssa. Yhteiskäyttö saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan (ks. kohta 4.3).

#### *Torajyväalkaloidit*

Posakonatsoli saattaa suurentaa torajyväalkaloidien (ergotamiinin ja dihydroergotamiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa ergotismiin. Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.3).

#### *CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini)*

Posakonatsoli saattaa suurentaa huomattavasti CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoiton ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rbdomyolyyysiin (ks. kohta 4.3).

#### *Vinka-alkaloidit*

Useimmat vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) ovat CYP3A4:n substraatteja. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoista sienilääkettä.

#### *Rifabutiini*

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

#### *Sirolimuusi*

Posakonatsoli oraalisuspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoiton aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoiton päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoiton aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeutiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoiton aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

#### *Siklosporiini*

Kun vakiintunutta siklosporiiniannostusta saaneille sydämensiirtopotilaille annettiin posakonatsolia oraalisuspensiona 200 mg kerran vuorokaudessa, siklosporiinin pitoisuus suureni ja sen annostusta jouduttiin pienentämään. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä

yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoencefalopatia-tapaukseen. Kun posakonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia saaville potilaille, siklosporiinin annosta pitää pienentää (esim. noin kolmeen neljäsosaan nykyisestä annoksesta). Sen jälkeen siklosporiinin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön ajan sekä posakonatsolihoiton 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 selvittävissä tutkimuksissa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoiton lopettamista. Jos takrolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan posakonatsolihoito, takrolimuusiannosta pitää pienentää (esim. noin kolmannekseen nykyisestä annoksesta). Tämän jälkeen takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön aikana ja posakonatsolihoiton päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

#### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

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

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annetulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsolioraalisuspension toistuva anto (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annetun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7–6,4). Posakonatsoli oraalisuspensiona 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annetun midatsolaamin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 6,2-kertaiseksi (vaihteluväli 1,6–7,6). Molemmat posakonatsolin annokset suurensivat suun kautta annettavan midatsolaamin (2 mg kerta-annos)  $C_{\max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvoa 4,5-kertaiseksi. Lisäksi oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annetun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin.

Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

Kalsiuminestäjiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisten vaikutusten varalta tiheä seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä annetaan yhtäaikaa 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 pienenivät, kun glipitsidiä annettiin yhtäaikaan posakonatsolin kanssa. Diabetespotilaiden glukoosiarvoja on syytä seurata.

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

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

### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{\max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Posakonatsolilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 180 mg/kg (2,8-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen laskimoon annetun 300 mg:n annoksen jälkeen) tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 45 mg/kg (3,4-kertainen altistus verrattuna potilaiden altistukseen laskimoon annetun 300 mg:n annoksen jälkeen). Ei ole olemassa kliinistä kokemusta, jonka perusteella voitaisiin arvioida posakonatsolin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

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

#### Posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu 72 terveellä vapaaehtoisella ja 268 potilaalla sieni-infektion estoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa. Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja tablettien turvallisuutta on arvioitu invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa 288 potilaalla, joista 161 potilasta sai infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja 127 potilasta tablettimuotoa.

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

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

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

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

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

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

#### *Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuus*

Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Immuunipuutteiset pediatriiset potilaat, joilla oli tiedossa oleva tai odotettavissa oleva neutropenia, altistettiin posakonatsolille annoksella 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg tai 6 mg/kg.

Ilmoitetut haittavaikutukset vastasivat yleisesti ottaen niitä, jotka ovat odotettavissa syöpätauteja sairastavilla pediatriisilla potilailla, joita hoidetaan maligniteetin vuoksi, tai posakonatsolin turvallisuusprofiilia aikuisilla.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 2 %) olivat alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (2,6 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (3,5 %) ja ihottuma (2,6 %).

#### Haittavaikutustaulukko

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

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

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
Harvinaiset:	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset:	allerginen reaktio
Harvinaiset:	yliherkkyysoireyhtymä
<b>Umpieritys</b>	
Harvinaiset:	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä, pseudoaldosteronismi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset:	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia
Melko harvinaiset:	hyperglykemia, hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinaiset:	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
Harvinaiset:	psykoottinen häiriö, depressio
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
Melko harvinaiset:	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
Harvinaiset:	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen
<b>Silmät</b>	
Melko harvinaiset:	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus
Harvinaiset:	kaksoiskuvat, skotooma
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Harvinaiset:	kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset:	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>§</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>§</sup> , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia

Harvinaiset:	torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
<b>Verisuonisto</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	hypertensio hypotensio, tromboflebiitti, vaskuliitti keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Hyvin yleiset: Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	pahoinvointi oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
<b>Maksa ja sappi</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, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuukautishäiriöt kipu rinnassa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuume, voimattomuus, uupumus turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan tromboosi, limakalvotulehdus kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

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

§ Ks. kohta 4.4.

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Maksa ja sappi*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Mikrobiologia

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

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

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

#### Resistenssi

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



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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

### Raja-arvot

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

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

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

### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

### Kliiniset kokemukset

#### *Tiivistelmä posakonatsoli-infuusiokonsentraatilla tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)*

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

Tutkimukseen 5520 otettiin mukaan yhteensä 279 tutkittavaa, joista 268 sai vähintään yhden annoksen posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta. Kohortissa 0 arvioitiin keskuslaskimoreittiä pitkin kerta-annoksena annetun posakonatsoli-infuusion siedettävyyttä.

Kohorttien 1 ja 2 potilasjoukkoon kuului potilaita, joilla oli akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä. Potilaat olivat saaneet hiljattain solunsalpaajia, ja heille oli jo kehittynyt tai todennäköisesti kehittyisi huomattava neutropenia. Kohorteissa 1 ja 2 arvioitiin kahta ryhmää, jotka saivat erilaista annostusta: 200 mg kahdesti vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa (kohortti 1) ja 300 mg kahdesti vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa (kohortti 2).

Kohortin 3 potilasjoukkoon kuului: 1) potilaita, joilla oli akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä ja jotka olivat saaneet hiljattain solunsalpaajia ja joille oli kehittynyt tai todennäköisesti kehittyisi huomattava neutropenia, tai 2) potilaita, joille oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto ja jotka saivat immunosuppressiivista hoitoa käänteishyljintäreaktion estoon tai hoitoon. Tämän tyyppisiä potilaita oli tutkittu aiemmin posakonatsolioraalisuspension keskeisissä vertailututkimuksissa. Kohorttien 1 ja 2 farmakokineettisten ja turvallisuutta koskevien tulosten perusteella kaikille kohortin 3 potilaille annettiin 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 1. päivänä ja sen jälkeen 300 mg kerran vuorokaudessa.

Koko potilasjoukon keski-ikä oli 51 vuotta (ikäjakauma 18–82 vuotta), 95 % oli valkoihoisia, etninen tausta oli suurimmalla osalla potilaista muu kuin latinalaisamerikkalainen (92 %) ja 55 % oli miehiä.

Tutkimuksessa hoidetuista potilaista tutkimukseen otettaessa 155 potilaalla (65 %) oli ensisijaisena sairautena akuutti myeloinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä ja 82:lle (35 %) oli tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto.

Peräkkäiset farmakokineettiset näytteet otettiin 1. päivänä ja vakaan tilan aikana 14. päivänä kaikilta kohorttien 1 ja 2 potilailta ja 10. päivänä kohortin 3 potilaiden alaryhmältä. Nämä peräkkäiset farmakokineettiset analyysit osoittivat, että 94 %:lla potilaista, jotka saivat 300 mg:n annosta kerran vuorokaudessa, vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus (Cav) oli 500–2 500 ng/ml [posakonatsolin keskimääräinen pitoisuus (Cav) vakaan tilan aikana laskettiin kaavalla AUC/annosväli (24 tuntia)]. Tämä altistus valittiin posakonatsolioraalisuspensiosta saatujen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella. Annostusta 300 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus (Cav) oli 1 500 ng/ml.

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

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

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

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

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

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Kuolleisuus lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) päivänä 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Kuolleisuus koko analyysijoukon populaatiossa (FAS) päivänä 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Kuolleisuus koko analyysijoukon	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

Populaatio	Posakonatsoli		Vorikonatsoli		Ero* (95 %:n luottamusväli)
	N	n (%)	N	n (%)	
populaatiossa (FAS) päivänä 84					
* Korjattu hoitojen välinen ero Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, satunnaistamistekijän (kuoleman / huonon hoitotuloksen riski) mukaan ositettuna Cochran–Mantel–Haenszelin painotuksella.					

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

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

*Tiivistelmä enterojauheella ja liuottimella, oraalisuspensiota varten, ja infuusiokonsentraatilla, liuosta varten, tehdystä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriassa potilaalla satunnaistamattomassa, avoimessa, sekventiaalisessa monikeskustutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin (tutkimus 097).  
Immuunipuutteiset pediatriat potilaat, joilla oli tiedossa oleva tai odotettavissa oleva neutropenia, altistettiin posakonatsolille annoksella 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg tai 6,0 mg/kg vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1). Kaikki 115 potilasta saivat aluksi posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, vähintään 7 päivän ajan, ja 63 potilasta siirtyi käyttämään enterorjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Hoidon kokonaiskeston keskiarvo (posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten) kaikilla hoidetuilla potilailla oli 20,6 vuorokautta (ks. kohta 5.2).

*Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista*

*Invasiivinen aspergilloosi*

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä. 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 5 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 5.** Oraalisuspensionaan annetun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

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

#### *Fusarium*-lajit

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

#### *Kromblastomykoosi/mysetooma*

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

#### *Koksidoidomykoosi*

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

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

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

Tutkimus 316 oli satunnaistettu, kaksoissokkotutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolikapseleihin (400 mg kerran vuorokaudessa) allogeenisilla luuydinsiirtopotilailla, joilla esiintyi käänneishyljintää. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 16 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Tämän määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen hoitojaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) käänneishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä

<sup>3</sup> Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitajakson aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen 100 päivää satunnaistamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oli tuore akuutti myeloinen leukemia (435/602, [72 %]). Keskimääräinen hoidon kesto oli 29 päivää posakonatsolilla ja 25 päivää flukonatsolilla/itrakonatsolilla.

Molemmista profylaksia-tutkimuksissa aspergilloosi oli yleisin esiin tullut infektio. Taulukoissa 6 ja 7 on tulokset molemmista tutkimuksista. Posakonatsolia estohoitona saavilla potilailla esiintyi vähemmän *Aspergillus*-infektioita kuin vertailuryhmän potilailla.

**Taulukko 6.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>	P-arvo
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen syvä sieni-infektio</b>			
<b>Hoitajakso<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 7.** Tulokset kliinisistä tutkimuksista syvien sieni-infektioiden profylaksiassa

Tutkimus	Posakonatsoli oraalisuspensionona	Verrokki <sup>a</sup>
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen aspergilloosi</b>		
<b>Hoitajakso<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 merkittävästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloonjäämisessä osoitettiin, kun analyysissä otettiin huomioon kaikki kuolinsyyt (P = 0,0354) sekä syviin sieni-infektioihin liittyvät kuolemat (P = 0,0209).

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

#### Pediatriset potilaat

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä on niukasti kokemuksia lapsipotilaiden hoidossa.

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

Posakonatsolin (Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten) turvallisuus ja teho on varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla. Posakonatsolin käyttöä näissä ikäryhmissä tukee näyttö aikuisilla tehdyistä asianmukaisista ja hyvin kontrolloiduista posakonatsolitutkimuksista sekä pediatrisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatu tieto farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta (ks. kohta 5.2). Pediatrisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu uusia turvallisuussignaaleja, jotka liittyisivät posakonatsolin käyttöön pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Noxafil-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

#### EKG-arviointi

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

#### Jakautuminen

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

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

#### Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja. Suurin osa kiertävistä metaboliiteista on posakonatsolin glukuronidikonjugaatteja, ja oksidatiivisia (CYP450-järjestelmän kautta välittyviä) metaboliitteja esiintyy vain vähän. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien osuus on noin 17 % oraalisuspension annettusta radioaktiivisesti merkitystä posakonatsoliannoksesta.

### Eliminaatio

Infuusiokonsentraattiliuoksena annettu 300 mg:n posakonatsoliannos eliminoituu hitaasti, ja puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo on 27 tuntia ja puhdistuman keskiarvo 7,3 l/h. Oraalisuspensionaan annetun  $^{14}\text{C}$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta) ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 6. päivään mennessä, kun annos on 300 mg (1. päivänä kaksi kertaa vuorokaudessa kyllästysannoksena, sen jälkeen kerran vuorokaudessa).

Kun posakonatsoli-infuusiokonsentraattiliuosta annettiin kerta-annoksena, posakonatsolin pitoisuus plasmassa suureni enemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 50–200 mg, sen sijaan annosalueella 200–300 mg havaittiin annoksesta riippuva pitoisuuden suureneminen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

**Taulukko 8.** Posakonatsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa: populaation ennakoitu mediaani (10. persentiili, 90. persentiili), kun potilaille annetaan posakonatsolia infuusiokonsentraattina, liuosta varten, tai tabletteina annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1)

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

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

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

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä lapsipotilaiden hoidossa on niukasti kokemuksia (n = 3), jotka saatiin invasiivisen aspergilloosin hoitoa koskeneessa tutkimuksessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Taulukossa 9 esitetään keskimääräiset farmakokineettiset parametrit, kun posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienteräjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten, annettiin toistuvina annoksina neutropeenisille pediatriisille potilaille, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen. Tutkimukseen otetut potilaat jaettiin kahteen ikäryhmään, ja he saivat posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, tai posakonatsolienteräjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten, annoksella 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1) (ks. kohta 5.1).

**Taulukko 9.** Yhteenveto vakaan tilan farmakokineettisten parametrien geometrisista keskiarvoista (geometrinen variaatiokerroin, %, % Geometric CV), kun pediatriisille potilaille, joille oli kehittynyt

tai odotettiin kehittyvän neutropenia, annettiin toistuvina annoksina posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja posakonatsolienterójauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten annoksella 6 mg/kg

Ikäryhmä	Annos- tyyppi	N	AUC <sub>0-24 h</sub> (ng·h/ml)	C <sub>av</sub> * (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>†</sup> (h)	CL/F <sup>‡</sup> (l/h)
2-< 7 vuotta	i.v.	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57– 1,83)	3,27 (49,3)
	jauhe suspensiota varten	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17– 7,92)	4,60 (35,2)
7–17 vuotta	i.v.	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33– 6,00)	4,76 (55,7)
	jauhe suspensiota varten	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00– 4,00)	8,39 (190,3)

i.v. = posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten; jauhe suspensiota varten = posakonatsolienterójauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten; AUC<sub>0-24 h</sub> = plasman lääkeainepitoisuus-aika -käyrän alle jäävä pinta-ala nollahetkestä 24 tuntiin; C<sub>max</sub> = suurin havaittu pitoisuus; C<sub>min</sub> = pienin havaittu pitoisuus plasmassa; t<sub>max</sub> = suurimman havaitun pitoisuuden ajankohta; CL/F = näennäinen puhdistuma koko kehosta  
\* C<sub>av</sub> = pitoisuuksien keskiarvo suhteessa aikaan (eli AUC<sub>0-24 h</sub>/24 h)  
<sup>†</sup> Mediaani (pienin arvo – suurin arvo)  
<sup>‡</sup> Puhdistuma (CL i.v.-valmisteelle ja CL/F jauheelle suspensiota varten)

Kun populaatiofarmakineettisellä mallilla arvioitiin posakonatsolin farmakokinetiikkaa ja ennakoitiin altistusta pediatriisilla potilailla, posakonatsolin vakaan tilan keskipitoisuuden (C<sub>av</sub>) altistustavoite oli noin 1 200 ng/ml ja noin 90 % potilaista saavutti C<sub>av</sub>-arvon ≥ 500 ng/ml suositusannoksella posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja posakonatsolienterójauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Populaatiofarmakokineettistä mallia hyödyntäneissä simulaatioissa on ennustettu, että C<sub>av</sub> on ≥ 500 ng/ml 90 %:lla pediatriisista potilaista, jotka painavat vähintään 40 kg, kun heille annetaan posakonatsolienterotabletteja aikuisten annoksena (300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1 ja 300 mg kerran vuorokaudessa päivästä 2 alkaen).

Pediatriisilla potilailla toteutetun, posakonatsolia arvioineen populaatiofarmakokinetiikan analyysin tulokset viittaavat siihen, että iällä, sukupuolella, munuaisten vajaatoiminnalla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta posakonatsolin farmakokinetiikkaan.

#### Sukupuoli

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

#### Iäkkäät potilaat

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

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä ikään. Posakonatsolin C<sub>av</sub> on yleensä samaa luokkaa nuorilla ja iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiailla); C<sub>av</sub> kuitenkin suurenee 11 % hyvin iäkkäillä (≥ 80-vuotiailla). Siksi on aiheellista seurata hyvin iäkkäiden potilaiden (≥ 80-vuotiaiden) vointia tiiviisti hättätapahtumien varalta.

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, farmakokinetiikka on samankaltainen nuorilla ja iäkkäillä tutkittavilla (≥ 65-vuotiailla).



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

#### *Etninen tausta*

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

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

#### *Paino*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolitablettien populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella posakonatsolin puhdistuma on yhteydessä painoon. Potilailla, joiden paino on > 120 kg,  $C_{av}$  pienenee 25 %; potilailla, joiden paino on < 50 kg,  $C_{av}$  suurenee 19 %.

Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensionaan annetun 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>) sairastavilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti (variaatiokerroin > 96 %) muihin munuaispotilaiden ryhmisiin (variaatiokerroin < 40 %) verrattuna. Koska posakonatsoli ei kuitenkaan eliminoidu merkittävässä määrin munuaisten kautta, vaikean munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, eikä annoksen muuttamista suositella. Posakonatsoli ei poistu hemodialyysissä. Lääkeainealtistuksen vaihtelevuuden vuoksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin uusien sieni-infektioiden varalta (ks. kohta 4.2).

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Apinoilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa ei havaittu EKG-muutoksia, ei myöskään QT- ja QTc-aikaan kohdistuneita vaikutuksia, kun maksimipitoisuus plasmassa oli 8,9 kertaa suurempi kuin infuusiona laskimoon annettujen 300 mg:n hoitoannosten aikaansaamat pitoisuudet ihmisillä. Rotilla tehdyssä toistuvien annosten turvallisuusfarmakologisessa tutkimuksessa sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu viitteitä sydämen dekompensoituksesta, kun systeeminen altistus oli 2,2 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus. Rotilla ja apinoilla todettiin systolisen verenpaineen ja valtimoverenpaineen kohoamista (enintään 29 mmHg), kun systeeminen altistus oli rotilla 2,2 kertaa ja apinoilla 8,9 kertaa suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

Apinoilla tehdyssä kuukauden kestäneessä toistuvien annosten tutkimuksessa havaittiin keuhkoveritulppia/-emboliaa, joiden ilmaantuvuus ei ollut riippuvainen annoksesta. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

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

Prekliinisessä tutkimuksessa, jossa hyvin nuorille koirille annettiin posakonatsolia laskimoon (2 viikon iästä 8 viikon ikään), hoitoa saaneilla eläimillä havaittiin useammin aivokammioiden laajenemista kuin samanaikaisen vertailuryhmän eläimillä. Hoitojaksoa seuranneen 5 kuukauden lääkkeettömän jakson jälkeen laajentuneiden aivokammioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa verrokkiryhmän ja hoidettujen eläinten välillä. Tähän löydökseen ei liittynyt neurologisia poikkeavuuksia tai käyttäytymis- tai kehityshäiriöitä, eikä vastaavia aivomuutoksia havaittu nuorilla koirilla, jotka saivat posakonatsolia joko suun kautta (4 vuorokauden iästä 9 kuukauden ikään) tai laskimoon (10 viikon iästä 23 viikon ikään). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Luettelo apuaineista**

Sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD)

Dinatriumedetaatti

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

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

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

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta

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

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on bromobutyylimikmitulppa ja alumiinisuljin, sisältää 16,7 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Noxafil-infuusiokonsentraatti, liuosta varten – käyttöohjeet

- Ota Noxafil-injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Siirrä aseptisesti 16,7 ml posakonatsolia infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on yhteensopivaa laimenninta (katso alla oleva lista laimentimista) 150–283 ml riippuen tavoitellusta lopullisesta pitoisuudesta (vähintään 1 mg/ml ja enintään 2 mg/ml).
- Anna keskuslaskimoreittiä pitkin, keskuslaskimokatettrin tai perifeerisen keskuslaskimokatettrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa. Noxafil-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena.
- Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatettrin kautta käyttäen tilavuutta, jolla saavutetaan noin 2 mg/ml laimennos. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa.  
**Huom: Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi infuusiokohdan reaktioita, kun useita perifeerisiä infusioita annettiin samaan laskimoon (ks. kohta 4.8).**
- Noxafil on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Amikasiinisulfaatti
Kaspofungiini
Siprofloksasiini
Daptomysiini
Dobutamiinihydrokloridi

Famotidiini
Filgrastiimi
Gentamysiinisulfaatti
Hydromorfonihydrokloridi
Levofloksasiini
Loratsepaami
Meropeneemi
Mikafungiini
Morfiinisulfaatti
Noradrenaliinibitartraatti
Kaliumkloridi
Vankomysiinihydrokloridi

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/320/004      1 injektiopullo

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005  
 Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.10.2010

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 300 mg posakonatsolia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen entero-oraalisuspension pitoisuus on noin 30 mg/ml.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,28 mg/ml metyyliiparahydroksibentsoattia (E218) ja 0,04 mg/ml propyyliiparahydroksibentsoattia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia (E420) per millilitra.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg propyleeniglykolia (E1520) per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten.

Luonnonvalkoinen tai keltainen jauhe.

Liuotin on sameaa, väritöntä nestettä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille pediatriksille potilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 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.
- Kromoblastomykoosi ja mysetooma potilailla, joilla itrakonatsoli ei tehoa, tai potilailla, jotka eivät siedä itrakonatsolia.
- Koksidioidomykoosi potilailla, joilla amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli ei tehoa, tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.

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

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten on tarkoitettu syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville vähintään 2-vuotiaille pediatriksille potilaille:

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtäävää kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) ja hoitojen odotetaan johtavan pitkittyneeseen neutropeniaan ja joilla on suuri riski kehittää syvä sieni-infektio.
- Potilaat, joille on tehty veren tai luuytimen kantasolusiirto (HSCT) ja jotka saavat suurina annoksina käänteishyljinnän estoon immunosuppressiivista lääkehoitoa, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Noxafil infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja Noxafil-enterotablettien käyttö invasiivisen aspergilloosin ensisijaisena hoitona: ks. valmisteyhtenveto.

Käyttö suunielun kandidiaasin hoitoon, ks. Noxafil-oraalisuspension valmisteyhtenveto.



### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child–Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

### *Pediatriset potilaat*

Posakonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta

Annos on annettava suun kautta 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta.

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten on annettava pakkauksessa olevilla lovikärkisillä ruiskuilla.

Ks. kohdasta 6.6 ja käyttöohjeista ohjeet enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

### Yliherkkyys

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

### Maksatoksisuus

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

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



### Maksan toiminnan seuraaminen

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

### Pidentynyt QTc-aika

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

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

Elektrolyyttihäiriöitä, varsinkin kalium-, magnesium- tai kalsiumtasapainon häiriöitä, on seurattava ja ne on korjattava tarpeen mukaan ennen posakonatsolihoitoon aloittamista ja hoidon aikana.

### Yhteisvaikutukset

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

### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

### Vinkristiinitoksisuus

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

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

### Venetoklaksitoksisuus

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

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

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

### Lääkeainealtistus plasmassa

Posakonatsolitableteilla saavutetaan yleensä suurempi lääkepitoisuus plasmassa kuin posakonatsolioraalisuspensiolla. Posakonatsolitablettien annon jälkeen todettavat plasman posakonatsolipitoisuudet saattavat joillakin potilailla suurentua ajan mittaan (ks. kohta 5.2).

### Maha-suolikanavan toimintahäiriö

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

### Metyyli parahydroksibentsoatti ja propyyli parahydroksibentsoatti

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja propyyli parahydroksibentsoattia. Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

### Sorbitoli

Tämä lääke sisältää 47 mg sorbitolia (E420) per millilitra.

Suun kautta otettavissa lääkevalmisteissa sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden samanaikaisesti annettavien, suun kautta otettavien lääkevalmisteiden hyötyosuuteen.

Potilaat, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), eivät saa ottaa tätä lääkevalmistetta eikä heille saa antaa tätä lääkevalmistettä.

### Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg propyleeniglykolia (E1520) per millilitra.

### Natrium

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

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

### Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

### *Rifabutiini*

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

### *Efavirentsi*

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

### *Fosamprenaviiri*

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

Posakonatsolin vaikutusta fosamprenaviirin pitoisuuksiin, kun fosamprenaviiria annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, ei tiedetä.

#### *Fenytoiini*

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

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

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa.

#### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

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

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

#### *Torajyväalkaloidit*

Posakonatsoli saattaa suurentaa torajyväalkaloidien (ergotamiinin ja dihydroergotamiinin) pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa ergotismiin. Posakonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohta 4.3).

#### *CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini)*

Posakonatsoli saattaa suurentaa huomattavasti CYP3A4-järjestelmän kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoitoon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rabdomyolyyysiin (ks. kohta 4.3).

#### *Vinka-alkaloidit*

Useimmat vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) ovat CYP3A4:n substraatteja. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, samanaikaiseen käyttöön vinkristiinin kanssa on liittynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Posakonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin. Sen vuoksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, mukaan lukien posakonatsolin, käyttö vinka-alkaloideja, mukaan lukien vinkristiiniä, saaville potilaille pitää rajata sellaisille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoja sienilääkettä.

### *Rifabutiini*

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

### *Sirolimuusi*

Posakonatsolioraalisuspension toistuva annostelu (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 16 päivän ajan) suurensi sirolimuusin (2 mg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 6,7-kertaisesti ja AUC-arvoa keskimäärin 8,9-kertaisesti (vaihteluväli 3,1–17,5) terveillä koehenkilöillä. Posakonatsolin vaikutusta sirolimuusiin potilailla ei tiedetä, mutta sen oletetaan vaihtelevan johtuen potilaiden vaihtelevasta altistuksesta posakonatsolille. Posakonatsolin ja sirolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella ja sitä on vältettävä, jos mahdollista. Mikäli yhteiskäyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa pienentää sirolimuusin annosta selvästi posakonatsolihoidon aloittamisen yhteydessä ja sirolimuusin minimipitoisuuksia (trough) veressä on seurattava hyvin usein. Sirolimuusin pitoisuus pitää määrittää posakonatsolihoitoa aloitettaessa, yhteiskäytön aikana sekä posakonatsolihoidon päättyessä, ja sirolimuusiannosta on muutettava sen mukaisesti. On huomioitava, että yhteiskäyttö posakonatsolin kanssa muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden ja AUC-arvon keskinäistä suhdetta. Tämän seurauksena posakonatsolihoidon aikana mitatut sirolimuusin minimipitoisuudet, jotka ovat tavallisella hoitoalueella, saattavat johtaa alentuneeseen terapeutiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoidon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

### *Siklosporiini*

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

### *Takrolimuusi*

Posakonatsoli suurensi takrolimuusin (0,05 mg/kg kerta-annoksena)  $C_{\max}$ -arvoa 121 % ja AUC-arvoa 358 %. Kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa ja/tai posakonatsolihoidon lopettamista. Jos takrolimuusia saavalle potilaalle aloitetaan posakonatsolihoito, takrolimuusiannosta pitää pienentää (esim. noin kolmannekseen nykyisestä annoksesta). Tämän jälkeen takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava tarkoin yhteiskäytön aikana ja posakonatsolihoidon päättyessä, ja takrolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan.

### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

Koska HIV-proteaasi-inhibiittorit ovat CYP3A4-substraatteja, posakonatsolin voidaan olettaa suurentavan näiden retroviruslääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä koehenkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 3,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,2–26). Oraalisuspensionan annettuna posakonatsolin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö atatsanaviiriin ja ritonaviiriin (300/100 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 7 päivän ajan terveillä henkilöillä suurensi atatsanaviiriin  $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoon on havaittu suurentavan plasman bilirubiinitasoa.

Retroviruslääkkeisiin, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, liittyviä haittavaikutuksia ja toksisuuden ilmaantumista on suositeltavaa seurata säännöllisesti samanaikaisen posakonatsolihoiton yhteydessä.

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) suurensi altistumista (AUC-arvo) laskimoon annetulle midatsolaamille (0,05 mg/kg) 83 %. Toisessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa posakonatsolioraalisuspension toistuva anto (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan) suurensi laskimoon annetun midatsolaamin (0,4 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 4,6-kertaiseksi (vaihteluväli 1,7–6,4). Posakonatsoli oraalisuspensiona 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan suurensi laskimoon annetun midatsolaamin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa keskimäärin 6,2-kertaiseksi (vaihteluväli 1,6–7,6). Molemmat posakonatsolin annokset suurensivat suun kautta annettavan midatsolaamin (2 mg kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvoa 4,5-kertaiseksi. Lisäksi oraalisuspensiona annettu posakonatsoli (200 mg tai 400 mg) pidensi samanaikaisesti annetun midatsolaamin keskimääräistä terminaalista puoliintumisaikaa noin 3–4 tunnista 8–10 tuntiin. Pidentyneen sedaation vaarasta johtuen on suositeltavaa harkita annosten muuttamista, kun posakonatsolia annetaan samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymien avulla metaboloituvan bentsodiatsepiinin (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

#### *Digoksiini*

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

#### *Sulfonyyliureat*

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

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

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

#### *Venetoklaksi*

Yksinään annettuun 400 mg venetoklaksiin verrattuna 300 mg posakonatsolin, vahvan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen käyttö 50 mg venetoklaksin kanssa seitsemän päivän ajan 12 potilaalle suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Vastaavasti samanaikainen käyttö 100 mg venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin  $C_{max}$ -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,4-kertaiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto.

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

Posakonatsolioraalisuspension turvallisuutta on arvioitu > 2400 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaoloaikana saaduista kokemuksista. Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume ja kohonnut bilirubiiniarvo.

*Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuus*

Posakonatsolienterójauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, ja posakonatsoli-infusiokonsentraatin, liuosta varten, turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (2,6 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (3,5 %) ja ihottuma (2,6 %).

### Haittavaikutustaulukko

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

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

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia,

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

<b>Maksa ja sappi</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, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b> Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	ihottuma, kutina suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat Stevens–Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Melko harvinaiset:	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b> Melko harvinaiset:  Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinaiset: Harvinaiset:	kuukautishäiriöt kipu rinnassa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Yleiset: Melko harvinaiset:  Harvinaiset:	kuume, voimattomuus, uupumus turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus kielen turvotus, kasvojen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinaiset:	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

\* Perustuvat hättävaiikutuksiin, joita on havaittu oraalisen suspension, enterotablettien, infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja enterojauheen ja liuottimen, oraalisen suspensiota varten, käytön aikana.

§ Ks. kohta 4.4.

#### Tärkeimpien hättävaiikutusten kuvaus

##### *Maksa ja sappi*

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

#### Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

Posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisen suspensiota varten, yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisen suspension annettuna posakonatsolin annostus oli enintään 1 600 mg/vrk, hättävaiikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä hättävaiikutuksista. Yhden potilaan havaittiin ottaneen vahingossa posakonatsolioraalisen suspensiota 1 200 mg kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Tutkija ei havainnut hättävaiikutuksia.

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



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Mikrobiologia

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

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

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

#### Resistenssi

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

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

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

EUCAST-standardiin perustuvat epidemiologiset raja-arvot:

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

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

#### Raja-arvot

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

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

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

### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

### Kliiniset kokemukset

#### *Tiivistelmä enterojauheella ja liuottimella, oraalisuspensiota varten, ja infuusiokonsentraatilla, liuosta varten, tehdyistä täydentävästä tutkimuksesta (bridging study)*

Posakonatsoli-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta on arvioitu estohoidossa 115:llä vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriella potilaalla satunnaistamattomassa, avoimessa, sekventiaalisessa monikeskustutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin (tutkimus 097). Immuunipuutteiset pediatriet potilaat, joilla oli tiedossa oleva tai odotettavissa oleva neutropenia, altistettiin posakonatsolille annoksella 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg tai 6,0 mg/kg vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1). Kaikki 115 potilasta saivat aluksi posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten vähintään 7 päivän ajan, ja 63 potilasta siirtyi käyttämään enterorjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Hoidon kokonaiskeston keskiarvo (posakonatsoli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, ja posakonatsolienterorjauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten) kaikilla hoidetuilla potilailla oli 20,6 vuorokautta (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriet potilaat

Posakonatsolin turvallisuus ja teho on varmistettu vähintään 2 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisillä pediatriella potilailla. Posakonatsolin käyttöä näissä ikäryhmissä tukee näyttö aikuisilla tehdyistä asianmukaisista ja hyvin kontrolloiduista posakonatsolitutkimuksista ja pediatriella potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatu tieto farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta sekä väestön farmakokineettinen mallinnus (ks. kohta 5.2). Pediatriella potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu uusia turvallisuussignaaleja, jotka liittyisivät posakonatsolin käyttöön pediatriella potilailla (ks. kohta 4.8).

Noxafil-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

#### EKG-arviointi

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Enterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, absoluuttinen hyötyosuus on noin 83 %. Posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten anto runsasrasvaisen aterian jälkeen aikuisille ei vaikuttanut merkittävästi AUC-arvoon ja pienensi kohtalaisesti (23–41 %)  $C_{max}$ -arvoa. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella aterian ei todettu vaikuttavan merkittävästi posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten hyötyosuuteen vähintään 2-vuotiaalla ja alle 18-vuotiaalla pediatriella potilailla. Enterorjauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten voidaan siis antaa aterioista riippumatta.

Posakonatsolienterorjauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vaikuttavat mahan pH-arvoon tai mahan motiliteettiin, ei oletettavasti vaikuta merkittävästi farmakokineettiseen altistukseen posakonatsolille. Käsitys perustuu valmisteen samanlaisuuteen enterotablettien kanssa.

*In vitro* -liukenemistutkimuksessa arvioitiin alkoholin (5, 10, 20 ja 40 %) vaikutuksia Noxafil enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten, liukenemiseen. Posakonatsolin todettiin vapautuvan nopeammin Noxafil enterojauheesta ja liuottimesta, oraalisuspensiota varten, alkoholin läsnä ollessa *in vitro*, mikä saattaa heikentää sen lääkeainetta hitaasti vapauttavia ominaisuuksia.

#### Jakautuminen

Posakonatsolin sentraalinen jakautumistilavuus on 112 litraa (suhteellinen keskivirhe 5.2 %). Tieto perustuu populaatiofarmakokineettiseen mallinnukseen pediatriisilla potilailla, jotka saivat joko i.v.-valmistetta tai jauhetta suspensiota varten. Posakonatsoli sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) proteiiniin, pääasiassa seerumin albumiiniin.

#### Biotransformaatio

Posakonatsolilla ei ole merkittäviä kiertäviä metaboliitteja, eivätkä CYP450-entsyymien estäjät todennäköisesti vaikuta sen pitoisuuksiin. Suurin osa kiertävistä metaboliiteista on posakonatsolin glukuronidikonjugaatteja, ja oksidatiivisia (CYP450-järjestelmän kautta välittyviä) metaboliitteja esiintyy vain vähän. Virtsaan ja ulosteeseen erittyvien metaboliittien osuus on noin 17 % annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta.

#### Eliminaatio

Posakonatsoli eliminoituu hitaasti, ja sen puhdistuman keskiarvo on 4,7 l/h (suhteellinen keskivirhe 3.9 %). Tämä vastaa 24 tunnin puoliintumisaikaa ( $t_{1/2}$ ). Tieto perustuu populaatiofarmakokineettiseen mallinnukseen pediatriisilla potilailla, jotka saivat joko i.v.-valmistetta tai jauhetta suspensiota varten.  $^{14}\text{C}$ -merkityn posakonatsoliannoksen jälkeen radioaktiivisuutta todettiin pääasiassa ulosteessa (77 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta), ja lähtöaineen osuus oli suurin (66 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta). Munuaispuhdistuma on vähäinen eliminoitumistie, ja 14 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy virtsaan (< 0,2 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta on lähtöainetta). Vakaan tilan lääkeainepitoisuudet plasmassa saavutetaan päivänä 7, kun valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa päivänä 1) pediatriisille potilaille, jotka saavat jauhetta suspensiota varten.

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

Kun populaatiofarmakokineettisellä mallilla arvioitiin posakonatsolin farmakokinetiikkaa ja ennakoitiin altistusta pediatriisilla potilailla, noin 90 % potilaista saavutti posakonatsolin vakaan tilan altistustavoitteen (keskipitoisuus [ $C_{av}$ ] noin 1 200 ng/ml ja  $C_{av}$ -arvo  $\geq 500$  ng/ml) suositusannoksella posakonatsoli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten ja posakonatsolienterorjauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten. Populaatiofarmakokineettistä mallia hyödyntäneissä simulaatioissa on ennustettu, että  $C_{av}$  on  $\geq 500$  ng/ml 90 %:lla pediatriisista potilaista, jotka painavat vähintään 40 kg, kun heille annetaan posakonatsolienterorletteja aikuisten annoksena (300 mg kahdesti vuorokaudessa päivänä 1 ja 300 mg kerran vuorokaudessa päivästä 2 alkaen).

Pediatriisilla potilailla toteutetun, posakonatsolia arvioineen populaatiofarmakokinetiikan analyysin tulokset viittaavat siihen, että iällä, sukupuolella, munuaisten vajaatoiminnalla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta posakonatsolin farmakokinetiikkaan.

Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Koirilla havaittiin neuronaalista fosfolipidoosia, kun hoitoa jatkettiin  $\geq 3$  kuukauden ajan annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisillä. Samaa löydöstä ei saatu, kun hoitoa annettiin apinoille vuoden ajan. Koirilla ja

apinoilla tehdyssä 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.

Prekliinisessä tutkimuksessa, jossa hyvin nuorille koirille annettiin posakonatsolia laskimoon (2 viikon iästä 8 viikon ikään), hoitoa saaneilla eläimillä havaittiin useammin aivokammioiden laajenemista kuin samanaikaisen vertailuryhmän eläimillä. Hoitojaksoa seuranneen 5 kuukauden lääkkeettömän jakson jälkeen laajentuneiden aivokammioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa verrokkiryhmän ja hoidettujen eläinten välillä. Tähän löydökseen ei liittynyt neurologisia poikkeavuuksia tai käyttäytymis- tai kehityshäiriöitä, eikä vastaavia aivomuutoksia havaittu nuorilla koirilla, jotka saivat posakonatsolia joko suun kautta (4 vuorokauden iästä 9 kuukauden ikään) tai laskimoon (10 viikon iästä 23 viikon ikään). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustumuutoksia ja epämuodostumia, synnytyshäiriöitä, tiineysajan pitenemistä ja keskimääräisen poikuekoon pienenemistä ja heikensi postnataalista elinkelpoisuutta altistustasoilla, jotka olivat pienempiä kuin terapeuttisten annosten aikaansaama altistus ihmisellä. Kaniineilla tehdyssä 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**

*Jauhe*

Hypromelloosiasetaattisinaatti

*Liutin*

puhdistettu vesi  
glyseroli (E422)  
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)  
propyyliparahydroksibentsoaatti  
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
vedetön sitruunahappo (E330)  
ksantaanikumi (E415)  
natriumsitraatti (E331)

sakkariinatrium (E954)  
mikrokiteinen selluloosa  
karmelloosinatrium  
karrageenikalsiumsulfaattitritrinatriumfosfaatti (E407)  
sorbitoliliuos (E420)  
kaliumsorbaatti (E202)  
makea marja-sitrusaromi (berry citrus sweet), joka sisältää propyleeniglykolia (E1520), vettä ja luontaisia ja keinotekoisia aromeja  
Antifoam AF -emulsio, joka sisältää polyetyleeniglykolia (E1521), oktametyylisyklotetrasiloksaania, dekametyylisyklopentasiloksaania ja poly(oksi-1,2-etaanidiyyli), alfa-(1-okso-oktadesyyli)-omega-hydroksia

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 30 minuuttia.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten on pakattu seuraavasti:

Pakkaus 1: Pakkauksessa on 8 lapsiturvallista, kertakäyttöistä annospussia (PET/alumiini/LLDPE), kaksi 3 ml:n (vihreää) lovikärkistä ruiskua, kaksi 10 ml:n (sinistä) lovikärkistä ruiskua, kaksi sekoituslääkemittaa, yksi 473 ml:n liuotinpullo (HDPE), jossa polypropeenista (PP) valmistettu suljin ja induktiosinetoity foliopinnoite, ja yksi pullon sovitin liuotinpulloa varten.

Pakkaus 2: Rasia, jossa kuusi 3 ml:n (vihreää) ja kuusi 10 ml:n (sinistä) lovikärkistä ruiskua.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Täydelliset tiedot enterojauheen ja liuottimen, oraalisuspensiota varten valmistelusta ja annosta, ks. pakkauksessa oleva käyttöohjevihkonen. Vanhempia ja/tai huoltajia on kehotettava lukemaan käyttöohjevihkonen ennen kuin he valmistelevat ja antavat Noxafil enterojauhetta ja liuotinta, oraalisuspensiota varten.

Yksi kertakäyttöinen annospussi sisältää 300 mg posakonatsolia, joka suspensoidaan 9 ml:aan liuotinta. Tällöin muodostuu yhteensä 10 ml suspensiota, jonka lopullinen pitoisuus on noin 30 mg/ml.

Huom. Noxafil-valmisteen valmisteluun saa käyttää VAIN pakkauksessa olevaa liuotinta.

Huom. Jotta potilas saa varmasti oikean annoksen, valmisteluun ja antoon saa käyttää VAIN pakkauksessa olevia lovikärkisiä ruiskuja. Lovikärkisen ruiskun suunnittelu estää suspension kertymisen siihen valmistelun ja annon aikana.

Pakkauksessa olevaa lovikärkistä ruiskua on käytettävä annettaessa Noxafil-valmistetta ruokintaletkun kautta. Ruokintaletkun koko valitaan potilaan mukaan. Käytä materiaaliltaan sopivaa letkua seuraavan taulukon mukaisesti:

<b><u>Tyyppi</u></b>	<b><u>Letkun materiaali</u></b>	<b><u>Letkun koko</u></b>
Mahaletku	Polyuretaani	16 Fr tai suurempi
	Silikoni	14 Fr tai suurempi
Nenä-mahaletku	PVC*	12 Fr tai suurempi
	Polyuretaani	12 Fr tai suurempi

\*PVC – polyvinyylikloridi

Letku huuhdellaan vähintään 10 ml:lla vettä sen varmistamiseksi, että Noxafil-annos on varmasti annettu ja letku puhdistunut.

Kun tarvittava tilavuus on annettu, sekoituslääkemittaan jäävää suspensiota ei saa käyttää uudelleen ja se on hävitettävä.

Annos on annettava suun kautta 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste, liuotin tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

EU/1/05/320/005

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

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<{KK/VVVV}>

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

## **LIITE II**

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

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio  
posakonatsoli

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

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota.  
Mittalusikka

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

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Noxafil-oraalisuspensio ja -tabletit EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Noxafil oraalisuspensio

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio  
posakonatsoli

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

1 ml suspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

105 ml  
oraalisuspensio

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

**Ravista hyvin ennen käyttöä.**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä 4 viikon kuluttua. Avaamispvm: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

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

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 100 mg enterotabletit  
posakonatsoli

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

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

24 enterotablettia  
96 enterotablettia

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

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Noxafil-oraalisuspensio ja -tabletit EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

noxafil tabletit

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN



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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 100 mg enterotabletit  
posakonatsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
posakonatsoli

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

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

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

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

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo

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

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/004      1 injektiopullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Noxafil 300 mg steriili konsentraatti  
posakonatsoli  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

Ks. pakkausseloste

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX)**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten  
posakonatsoli

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

Yksi annospussi sisältää 300 mg posakonatsolia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen entero-oraalisuspension pitoisuus on noin 30 mg/ml.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Käyttökuntoon saatettu valmiste sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E218), propyyliiparahydroksibentsoattia, propyleeniglykolia (E1520) ja sorbitoliliuosta (E420). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten

Tässä pakkauksessa on: 8 annospussia, kaksi 3 ml:n ja kaksi 10 ml:n lovikärkistä ruiskua, kaksi sekoituslääkemittaa, yksi liuotinpullo ja yksi pullon sovitin (pakkaus 1) ja kuusi ylimääräistä 3 ml:n ja kuusi 10 ml:n lovikärkistä ruiskua (pakkaus 2).

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

Lue pakkausseloste ja vihkonen ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten ja Noxafil-oraalisuspensio EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: entero-oraalisuspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

noxafil 300 mg jauhe oraalisuspensiota varten

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**SISÄPAKKAUS – Pakkaus 1 (/2) (ILMAN BLUE BOXIA)**  
**Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten  
posakonatsoli

**Pakkaus 1 (/2)**

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

Yksi annospussi sisältää 300 mg posakonatsolia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen entero-oraalisuspension pitoisuus on noin 30 mg/ml.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Käyttökuntoon saatettu valmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218), propyyli parahydroksibentsoattia, propyleeniglykolia (E1520) ja sorbitoliliuosta (E420). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten

Tässä pakkauksessa on: 8 annospussia, kaksi 3 ml:n ja kaksi 10 ml:n lovikärkistä ruiskua, kaksi sekoituslääkemittaa, yksi liuotinpullo ja yksi pullon sovitin.

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

Lue pakkausseloste ja vihkonen ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten ja Noxafil-oraalisuspensio EIVÄT ole vaihdettavissa keskenään.

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: entero-oraalisuspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

noxafil 300 mg jauhe oraalisuspensiota varten

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

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



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSIN ETIKETTI – NOXAFIL 300 mg enterojauhe oraalisuspensiota varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Noxafil 300 mg enterojauhe oraalisuspensiota varten  
posakonatsoli

Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ja vihkonen ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

MSD

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**ETIKETTI – LIUOTIN**pullo, joka on tarkoitettu käytettäväksi Noxafil 300 mg enterojauheen (oraalisuspensiota varten) kanssa

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

**Liuotin Noxafil** varten

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218), propyyli parahydroksibentsoattia, propyleeniglykolia (E1520) ja sorbitoliliuosta (E420). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

473 ml

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

**Ravista hyvin ennen käyttöä.**

Lue pakkausseloste ja vihkonen ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

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

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)– Pakkaus 2 (/2) – LISÄRUIKUT käytettäväksi Noxafil enterojauheen ja liuottimen (oraalisuspensiota varten) kanssa**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Käytetään vain **Noxafil 300 mg** enterojauheen ja liuottimen (oraalisuspensiota varten) pakkauksen kanssa

**Pakkaus 2 (/2)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tässä ulkopakkauksessa on kuusi 3 ml:n ja kuusi 10 ml:n lovikärkistä, yksittäispakattua mittaruiskua annostelua varten

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

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

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/320/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET**

Lue ohjevihkonen, joka toimitetaan Noxafil 300 mg enterojauheen ja liuottimen (oraalisuspensiota varten) pakkauksen mukana.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ei oleellinen

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Noxafil 40 mg/ml oraalisuspensio posakonatsoli

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

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

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

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

### Älä ota Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.
- jos olet juuri aloittanut venetoklaksin käytön tai venetoklaksiannostasi hitaasti suurennetaan kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa.

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

### Lapset

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

### Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

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

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

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



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

- lääkkeet, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, joita käytetään migreenin hoitoon. Noxafil saattaa suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi heikentää merkittävästi sormien tai varpaiden verenkiertoa ja aiheuttaa niissä kudsvaurioita.
- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.
- venetoklaksi, kun sitä käytetään tietyn syöpätyypin, kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL), hoidon alkuvaiheessa.

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

### Muut lääkkeet

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

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

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

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

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

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

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

### **Noxafil ruuan ja juoman kanssa**

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

### **Raskaus ja imetys**

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

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Noxafil sisältää glukoosia**

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

### **Noxafil sisältää natriumia**

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

### **Noxafil sisältää natriumbentsoattia**

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

### **Noxafil sisältää bentsyylialkoholia**

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,25 mg bentsyylialkoholia per 5 ml suspensiota.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **Noxafil sisältää propyleeniglykolia**

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

## **3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan**

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

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

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

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

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

### **Jos otat enemmän Noxafil-valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Noxafil-valmistetta**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Vakavat haittavaikutukset**

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

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

### **Muut haittavaikutukset**

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

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- verikokeissa havaitut suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä (oireita ovat sekavuus ja heikkous)
- epänormaali tuntemus iholla, kuten tunnottomuus, pistely, kutina, kihelmöinti, kirvely tai polttelu
- päänsärky
- alhainen kaliumarvo verikokeissa
- alhainen magnesiumarvo verikokeissa
- korkea verenpaine
- ruokahaluttomuus, vatsakipu tai vatsavaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen, makuaistin muutokset
- närästys (kurkkuun nouseva poltteleva tunne rintakehässä)

- veren valkosoluihin kuuluvien neutrofiilien liian pieni määrä (neutropenia) verikokeissa – tämä voi lisätä infektioiden riskiä
- kuume
- heikkouden tunne, heitehuimaus, väsymys tai uneliaisuus
- ihottuma
- kutina
- ummetus
- epämiellyttävä tunne peräsuoleessa.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

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

- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kouristava vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne.

#### Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

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

#### Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Noxafil-valmistetta.

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

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## 5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Ei saa jäätyä.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Noxafil sisältää

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

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

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

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

**Muut tiedonlähteet**

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



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Noxafil 100 mg enterotabletit posakonatsoli

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

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

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

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamissa sieni-infektioissa.

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden ja vähintään 2-vuotiaiden ja yli 40 kg painavien lasten 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.

Tätä lääkettä voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaille, yli 40 kg painaville lapsille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten

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

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

### Älä ota Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.
- jos olet juuri aloittanut venetoklaksin käytön tai venetoklaksiannostasi hitaasti suurennetaan kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa.

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

### Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä antaa alle 2-vuotiaille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

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

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

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



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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Noxafil sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan**

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

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

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

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

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

### **Lääkkeen ottaminen**

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

### **Jos otat enemmän Noxafil-valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Noxafil-valmistetta**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Vakavat haittavaikutukset**

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

- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli
- maksaongelmiin viittaavat oireet, joita ovat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan poikkeavan tumma väri tai vaaleat ulosteet, selittämätön huonovointisuus, vatsavaivat,

ruokahaluttomuus tai poikkeuksellinen väsymys tai heikotus, koholla olevat maksaentsyymiarvot verikokeissa

- allerginen reaktio.

### **Muut haittavaikutukset**

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

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

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

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

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

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

Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

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

- aivolisäkkeen toimintahäiriö – tämä voi vähentää miehen ja naisen sukupuolielinten toimintaan vaikuttavien hormonien määrää veressä
- kuulo-ongelmat
- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa).

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Noxafil-valmistetta.

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

### **Mitä Noxafil sisältää**

- Noxafil-valmisteen vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi tabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.
- Muut aineet ovat: hypromelloosiasetaattisinaatti; selluloosa, mikrokiteinen; hydroksiopropyyliselluloosa (E463); piidioksidi, hammaslääkintään; kroskarmelloosinatrium; magnesiumstearaatti; polyvinyylialkoholi; makrogoli 3350; titaanidioksidi (E171); talkki; keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel :+32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**España**

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

**Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Noxafil 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten posakonatsoli

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

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

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

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden hoitoon *Aspergillus*-sukuun kuuluvien sienten aiheuttamissa infektioissa.

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää aikuispotilaiden ja vähintään 2-vuotiaiden lasten 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 kromoblastomykoosia ja mysetoomaa aiheuttavien sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet itrakonatsolihoitolla, tai kun itrakonatsoli on jouduttu lopettamaan,
- *Coccidioides*-sienten aiheuttamat infektiot, jotka eivät ole lievittyneet yhdellä tai useammalla seuraavista sienilääkkeistä: amfoterisiini B, itrakonatsoli tai flukonatsoli, tai kun nämä hoidot on jouduttu lopettamaan.

Noxafilia voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten:

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

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

### Älä käytä Noxafil-valmistetta

- jos olet allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.
- jos olet juuri aloittanut venetoklaksin käytön tai venetoklaksiannostasi hitaasti suurennetaan kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa.

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

### Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä antaa alle 2-vuotiaille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

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

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

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

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

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

- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.
- venetoklaksi, kun sitä käytetään tietyn syöpätyypin, kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL), hoidon alkuvaiheessa.

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

### Muut lääkkeet

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

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

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

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

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

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Noxafil sisältää natriumia**

Tämän lääkevalmisteen suositeltu enimmäisvuorokausiannos sisältää 924 mg natriumia (ruokasuolan ainesosa). Tämä vastaa 46 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät Noxafil 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten päivittäin pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista (vähänatriumista) ruokavaliota.

### **Noxafil sisältää syklodekstriiniä**

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 680 mg syklodekstriiniä per injektiopullo.

## **3. Miten Noxafil-valmistetta käytetään**

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

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

Suosittelut annos vähintään 2-vuotiaille, alle 18-vuotiaille lapsille on 6 mg/kg (enintään 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6 mg/kg (enintään 300 mg) kerran vuorokaudessa.

Apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja laimentaa Noxafil-infuusiokonsentraatin oikeaan vahvuuteen.

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

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

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

### **Jos unohdat ottaa Noxafil-annoksen**

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

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

## **Vakavat haittavaikutukset**

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

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

## **Muut haittavaikutukset**

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

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

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

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- anemia – oireita ovat päänsärky, väsymys tai heitehuimaus, hengästyneisyys tai kalpeus sekä alhainen hemoglobiiniarvo verikokeissa
- alhainen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia) verikokeissa – tämä saattaa johtaa verenvuotoihin
- veren valkosoluihin kuuluvien leukosyyttien alhainen määrä (leukopenia) verikokeissa – tämä saattaa lisätä infektioiden riskiä
- veren valkosoluihin kuuluvien eosinofiilien runsaus (eosinofilia) verikokeissa – tämä voi liittyä johonkin tulehdukseen
- verisuonitulehdus
- sydämen rytmihäiriöt
- kouristuskohtaukset
- hermovaurio (neuropatia)
- epäsäännöllinen sydämen syke sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä), sydämentykytykset, hidas tai nopea sydämen syke, korkea tai matala verenpaine
- matala verenpaine
- haimatulehdus (pankreatiitti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua
- pernan hapensaannin estyminen (pernainfarkti) – tämä voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua

- vaikeat munuaisongelmat – joiden oireita voivat olla normaalia runsaampi tai vähäisempi virtsaneritys ja virtsan poikkeava väri
- korkea veren kreatiniiniarvo verikokeissa
- yskä, nikottelu
- nenäverenvuoto
- voimakas pistävä rintakipu sisäänhengityksen aikana (pleurakipu)
- suurentuneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti iholla
- vapina
- korkea tai alhainen verensokeriarvo
- näön hämärtyminen, valonarkuus
- hiustenlähtö
- suun haavaumat
- vilunväristykset, yleinen sairauden tunne
- kipu, selkäkipu tai niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu
- nesteen kertyminen elimistöön (turvotus)
- kuukautishäiriöt (poikkeava verenvuoto emättimestä)
- unettomuus
- täydellinen tai osittainen puhekyvyttömyys
- suun turvotus
- poikkeavat unet tai univaikeudet
- koordinaatio- tai tasapainohäiriöt
- limakalvotulehdus
- nenän tukkoisuus
- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rintakehässä
- vatsan pingotuksen tunne
- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kouristava vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne
- pistoskohdan tulehdus tai kipu.

Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

- keuhkokuume – oireita ovat hengenahdistus ja liman värjäytyminen
- korkea verenpaine keuhkovaltimossa (keuhkoverenpainetauti) – tämä voi aiheuttaa vakavia vaurioita keuhkoihin ja sydämeen
- epätavallinen veren hyytyminen tai pitkittynyt verenvuoto
- vaikeat allergiset reaktiot, kuten laajalle levinnyt rakkulaihottuma ja ihon kesiminen
- psyykkiset häiriöt, kuten kuulo- tai näköharhat
- pyörtyminen
- vaikeus ajatella tai puhua, tahattomat nykivät liikkeet, varsinkin käsissä
- aivohalvaus – oireita ovat kipu, heikkous, puutumisen tai pistely raajoissa
- sokea tai tumma täplä näkökentässä
- sydämen vajaatoiminta tai sydänkohtaus, joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja kuolemaan, sydämen rytmihäiriöt ja niihin liittyvä äkkikuolema
- veritulppa jaloissa (syvä laskimotromboosi) – oireita ovat voimakas kipu tai turvotus sääriässä
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia) – oireita ovat hengenahdistus tai kipu hengittäessä
- mahalaukun tai suoliston verenvuoto – oireita ovat veren oksentaminen tai veri ulosteissa
- suolentukkeuma (ileus), erityisesti ohutsuolen loppuosassa. Tukos estää suolen sisällön pääsyn suoliston alaosaan – oireita ovat vatsan turvotus, oksentelu, vaikea ummetus, ruokahaluttomuus ja kouristava vatsakipu
- hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä – veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), johon voi liittyä myös munuaisten vajaatoiminta

- pansytopenia – kaikkien verisolujen (punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden) epänormaali vajaus verikokeissa
- laajat purppuranpunaiset värjäytymät iholla (tromboottinen trombosytopeeninen purppura)
- kasvojen tai kielen turvotus
- masennus
- kahtena näkeminen
- rintojen kipu
- lisämunaisten toimintahäiriö – tämä voi aiheuttaa heikkouden tunnetta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon värjäytymistä
- aivolisäkkeen toimintahäiriö – tämä voi vähentää miehen ja naisen sukupuolielinten toimintaan vaikuttavien hormonien määrää veressä
- kuulo-ongelmat
- pseudoaldosteronismi, joka johtaa korkeaan verenpaineeseen ja alhaiseen kaliumarvoon (todetaan verikokeissa).

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta käyttettyään Noxafil-valmistetta.

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Ellei liuosta käytetä heti, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2°C–8°C:ssa (jääkaapissa). Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

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

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

### **Mitä Noxafil sisältää**

- Vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg posakonatsolia.
- Muut aineet ovat: Sulfobutyylietteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD), dinatriumedetaatti, kloorivetyhappo (väkevä), natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

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



Tämä lääke on kertakäyttöisessä injektioapullossa, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiinisuljin.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel :+32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

**Muut tiedonlähteet**

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

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Noxafil infuusiokonsentraatti, liuosta varten – käyttöohjeet

- Ota Noxafil-injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Siirrä aseptisesti 16,7 ml posakonatsolia infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on yhteensopivaa laimenninta (katso alla oleva lista laimentimista) 150–283 ml riippuen tavoitellusta lopullisesta pitoisuudesta (vähintään 1 mg/ml ja enintään 2 mg/ml).
- Anna keskuslaskimoreittiä pitkin, esimerkiksi keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen keskuslaskimokatetrin kautta, hitaana infuusiona laskimoon noin 90 minuutin kuluessa. Noxafil infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusannoksena.

- Ellei keskuslaskimokatetria ole käytettävissä, yksi infuusio voidaan antaa perifeerisen laskimokatetrin kautta käyttäen tilavuutta, jolla saavutetaan noin 2 mg/ml laimennos. Perifeeristä laskimokatetria käytettäessä infuusio on annettava noin 30 minuutin kuluessa.  
**Huom: Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi infuusiokohdan reaktioita, kun useita perifeerisiä infuusioita annettiin samaan laskimoon (ks. kohta 4.8).**
- Noxafil on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Amikasiinisulfaatti
Kaspofungiini
Siprofloksasiini
Daptomysiini
Dobutamiinihydrokloridi
Famotidiini
Filgrastiimi
Gentamysiinisulfaatti
Hydromorfonihydrokloridi
Levofloksasiini
Loratsepaami
Meropeneemi
Mikafungiini
Morfiinisulfaatti
Noradrenaliinibitartraatti
Kaliumkloridi
Vankomysiinihydrokloridi

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

Infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten havaitsemiseksi. Noxafil-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Värin vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen laatuun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noxafilin laimentamiseen ei saa käyttää:

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

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

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten posakonatsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen tai sen antamisen lapsellesi, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Noxafil on ja mihin sitä käytetään

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

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

Noxafil-valmistetta voidaan käyttää vähintään 2-vuotiaiden lasten hoitoon seuraaventyyppisissä sieni-infektioissa, kun muut sienilääkkeet eivät ole tehonneet tai niiden käyttö on jouduttu lopettamaan:

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

Tätä lääkettä voidaan käyttää myös sieni-infektioiden ehkäisyyn vähintään 2-vuotiaille lapsille, kun sieni-infektion riski on suuri, kuten

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

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Noxafil-valmistetta

### Älä ota Noxafil-valmistetta

- jos olet tai lapsesi on allerginen posakonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät tai lapsesi käyttää terfenadiinia, astemitsolia, sisapridia, pimotsidia, halofantriinia, kinidiiniä, lääkkeitä, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, tai ”statiineja”, kuten simvastatiinia, atorvastatiinia tai lovastatiinia.
- jos olet juuri aloittanut venetoklaksin käytön tai venetoklaksiannostasi hitaasti suurennetaan kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa.

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

### Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten, ruuan ja juoman kanssa

Tämä lääke voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Alkoholi saattaa vaikuttaa tämän lääkkeen imeytymiseen.

### Lapset

Noxafil-valmistetta ei pidä antaa alle 2-vuotiaille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Noxafil

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

### Älä ota Noxafil-valmistetta, jos käytät tai lapsesi käyttää jotakin seuraavista lääkkeistä:

- terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- astemitsoli (käytetään allergioiden hoitoon)
- sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon)

- pimotsidi (käytetään Touretten oireyhtymän ja psykiatristen sairauksien hoitoon)
- halofantriini (käytetään malarian hoitoon)
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon).

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

- lääkkeet, jotka sisältävät torajyväalkaloideja, kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia, joita käytetään migreenin hoitoon. Noxafil saattaa suurentaa näiden lääkkeiden määrää veressä, mikä voi heikentää merkittävästi sormien tai varpaiden verenkiertoa ja aiheuttaa niissä kudonvaurioita.
- ”statiinit”, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, joita käytetään kohonneen kolesteroliarvon alentamiseen.
- venetoklaksi, kun sitä käytetään tietyn syöpätyypin, kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL), hoidon alkuvaiheessa.

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

### Muut lääkkeet

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

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

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

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

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

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

Älä käytä Noxafil-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri on niin määrännyt. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Noxafil-valmistetta.

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Noxafil sisältää metyyli parahydroksibentsoattia ja propyyli parahydroksibentsoattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja propyyli parahydroksibentsoattia. Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

### **Noxafil sisältää sorbitolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia (E420) per millilitra.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi, tai sinulla (tai lapsellasi) on todettu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus, jossa elimistö ei kykene hajottamaan fruktoosia), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tai saat (tai lapsesi ottaa tai saa) tätä lääkettä.

### **Noxafil sisältää propyleeniglykolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg propyleeniglykolia (E1520) per millilitra.

### **Noxafil sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Noxafil-valmistetta otetaan**

Älä käytä Noxafil-enterojauhetta ja liuotinta (oraalisuspensiota varten) ja Noxafil-oraalisuspensiota keskenään vaihdellen.

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

- Tutustu vihkosessa oleviin käyttöohjeisiin, joissa kerrotaan, miten Noxafil-annos valmistellaan ja annetaan. Säilytä vihkonen ja noudata sen ohjeita aina kun valmistelet lääkkeen. Ota tämä vihkonen mukaan lapsen vastaanotokäynneille.
- Varmista, että lääkäri tai apteekkihenkilökunta selittää, miten oikea annos sekoitetaan ja annetaan lapsellesi.
- Jauhe oraalispensiota varten on sekoitettava pakkauksessa olevaan liuottimeen ennen käyttöä. Se on annettava lapselle 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta.
- Noxafil-valmisteen valmisteluun saa käyttää VAIN pakkauksessa olevaa liuotinta.
- Jotta potilas saa varmasti oikean annoksen, valmisteluun ja antoon saa käyttää VAIN pakkauksessa olevia lovikärkisiä ruiskuja.
- Varmista, että noudatat lääkärin antamia ohjeita. Lääkäri kertoo, lopetetaanko Noxafil-valmisteen anto lapselle ja milloin se lopetetaan.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

Seuraavassa taulukossa esitetään suositeltu annos vähintään 2-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille lapsille, joiden paino on 10–40 kg.

<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (tilavuus)</b>
10–<12 kg	90 mg (3 ml)

12–<17 kg	120 mg (4 ml)
17–<21 kg	150 mg (5 ml)
21–<26 kg	180 mg (6 ml)
26–<36 kg	210 mg (7 ml)
36–40 kg	240 mg (8 ml)

Päivänä 1 suositeltu annos annetaan kahdesti.

Päivän 1 jälkeen suositeltu annos annetaan kerran vuorokaudessa.

Yli 40 kg painavien lasten hoidossa on suositeltavaa käyttää Noxafil-tabletteja, jos lapsi pystyy nielemään tabletit kokonaisuena.

Hoidon kesto voi riippua infektion tyypistä tai siitä, miten pitkään immuunijärjestelmän toiminta on poikkeavaa. Lääkäri voi muuttaa sitä yksilöllisesti. Älä muuta annosta äläkä hoito-ohjelmaa ennen kuin olet kysynyt neuvoa lääkkeen määränneeltä lääkäriltä.

### **Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Noxafil-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos epäilet, että olet tai lapsesi on saattanut ottaa liikaa Noxafil-valmistetta, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene välittömästi sairaalaan.

### **Jos unohdat ottaa Noxafil-valmistetta**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Vakavat haittavaikutukset**

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

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

### **Muut haittavaikutukset**

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

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- verikokeissa havaitut suolojen epänormaalit pitoisuudet veressä (oireita ovat sekavuus ja heikkous)
- epänormaali tuntemus iholla, kuten tunnottomuus, pistely, kutina, kihelmöinti, kirvely tai polttelu
- päänsärky
- alhainen kaliumarvo verikokeissa
- alhainen magnesiumiarvo verikokeissa



- korkea verenpaine
- ruokahaluttomuus, vatsakipu tai vatsavaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen, makuaistin muutokset
- närästys (kurkkuun nouseva poltteleva tunne rintakehässä)
- veren valkosoluihin kuuluvien neutrofiilien liian pieni määrä (neutropenia) verikokeissa – tämä voi lisätä infektioiden riskiä
- kuume
- heikkouden tunne, heitehuimaus, väsymys tai uneliaisuus
- ihottuma
- kutina
- ummetus
- epämiellyttävä tunne peräsuolella.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

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

- nenän tukkoisuus
- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rintakehässä
- vatsan pingotuksen tunne
- lievä, kohtalainen tai vaikea pahoinvointi, oksentelu, kouristava vatsakipu ja ripuli (yleensä viruksen aiheuttama), vatsakipu
- röyhtäily
- hermostuneisuuden tunne.

#### Harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

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

#### Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- jotkut potilaat ovat myös raportoineet sekavuuden tunnetta otettuaan Noxafil-valmistetta.

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

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

**ilmoitusjärjestelmän kautta.** Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Noxafil-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Ohjevihkosessa kerrotaan, miten yli jäänyt lääke hävitetään oikein.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Noxafil sisältää

Vaikuttava aine on posakonatsoli. Yksi kertakäyttöinen annospussi enterojauhetta, oraalisuspensiota varten sisältää luonnonvalkoista tai keltaista jauhetta, jossa on 300 mg posakonatsolia.

Muu aine on: hypromelloosiasetaattisinaatti.

Liuotin sisältää seuraavia aineita: puhdistettu vesi, glyseroli (E422), metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), propyyli parahydroksibentsoaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön sitruunahappo (E330), ksantaanikumi (E415), natriumsitraatti (E331), sakkariininaatrium (E954), mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium, karrageenikalsiumsulfaattitriinatriumfosfaatti (E407), sorbitoliliuos (E420), kaliumsorbaatti (E202), makea marja-sitrusaromi (berry citrus sweet) [sisältää propyleeniglykolia (E1520), vettä ja luontaisia ja keinotekoisia aromeja], Antifoam AF -emulsio [sisältää polyetyleeniglykolia (E1521), oktametyylisyklotetrasiloksaania, dekametyylisyklopentasiloksaania ja poly(oksi-1,2-etaanidiyyli), alfa-(1-okso-oktadesyyli)-omega-hydroksia)].

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Noxafil enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten on pakattu seuraavasti:

Pakkaus 1: Pakkauksessa on 8 lapsiturvallista, kertakäyttöistä annospussia (PET/alumiini/LLDPE), kaksi 3 ml:n (vihreää) lovikärkistä ruiskua, kaksi 10 ml:n (sinistä) lovikärkistä ruiskua, kaksi sekoituslääkemittaa, yksi 473 ml:n liuotinpullo (HDPE), jossa polypropyleenista (PP) valmistettu suljin ja induktiosinetoity foliopinnoite, ja yksi pullon sovitin liuotinpulloa varten.

Pakkaus 2: Rasia, jossa kuusi 3 ml:n (vihreää) ja kuusi 10 ml:n (sinistä) lovikärkistä ruiskua. Yksi kertakäyttöinen annospussi sisältää 300 mg posakonatsolia, joka suspensoidaan 9 ml:aan liuotinta. Tällöin muodostuu yhteensä 10 ml suspensiota, jonka lopullinen pitoisuus on noin 30 mg/ml.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

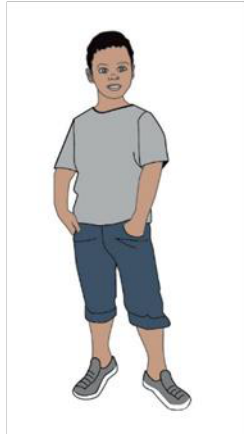
**Muut tiedonlähteet**

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

## Käyttöohjeet

### Noxafil 300 mg enterojauhe ja liuotin, oraalisuspensiota varten posakonatsoli

#### Käyttöohjeet pikkulasten ja lasten hoitajille



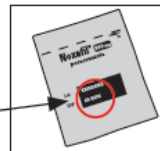
- Lue nämä käyttöohjeet ja varmista, että ymmärrät ne.
- Ota tämä vihkonen mukaan lapsen vastaanottokäynneille.

#### Ennen kuin aloitat

- Ennen aloittamista varmista, että luet nämä ohjeet kokonaan ja ymmärrät ne täysin. Ne saattavat erota aiemmin käyttämiesi lääkkeiden ohjeista.
- On tärkeää, että mittaat kaikki määrät hyvin tarkasti.
- Tarkista kaikki kolme viimeistä käyttöpäivämäärää ennen Noxafil-valmisteen antamista. Viimeinen käyttöpäivämäärä on merkitty rasiaan (Kuva 1), Noxafil-annospusseihin (Kuva 2) ja liuotinpakkaukseen (Kuva 3).
- Älä avaa Noxafil-annospusseja ennen kuin olet valmis sekoittamaan annoksen.



Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3

**Huom.** Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.


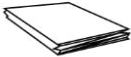
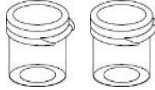



## Ennen kuin aloitat

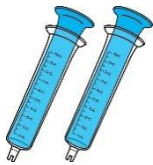
- Annettava Noxafil-määrä riippuu lapsesi painosta. Lääkäri kertoo, mikä on oikea annos lapsellesi. Huolehdi siitä, että käytte lääkärin vastaanotolla, jotta saat uudet annostusohjeet lapsesi kasvaessa.
- Tässä vihkosessa annetaan ohjeita seuraavista asioista:
  - Noxafil-valmisteen sekoittaminen nestemäiseen muotoon
  - Oikean annoksen mittaaminen mittaruiskulla
  - Noxafil-valmisteen antaminen lapselle
  - Siivoaminen.

**Huom.** Aseta lapsi turvalliseen paikkaan. Tarvitset molempia käsiä Noxafil-valmisteen valmisteluun. Pese kädet saippualla ja vedellä ennen kuin valmistelet Noxafil-valmisteen.

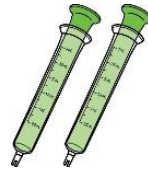
**Ennen Noxafil-valmisteen lisäämistä:** Varmista, että sekä sinä että lapsi olette valmiina. Jos et käytä Noxafil-valmistettä **30 minuutin kuluessa**, sinun on hävitettävä se ja aloitettava alusta.

## Pakkauksen sisältö

- Ulkopakkaus 
- Käyttöohjeet (tämä vihkonen)
- Pakkausseloste 
- 4 ruiskua (kuvassa alla)
- 2 sekoituslääkemittaa 
- 8 annospussia Noxafil-jauhetta 
- Pullon sovitin 
- Pullo Noxafil-valmisteen kanssa käytettävää liuotinta 



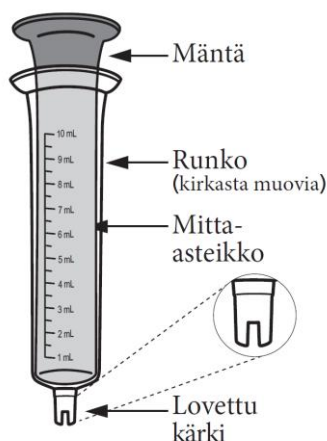
2 sinistä (10 ml:n) ruiskua



2 vihreää (3 ml:n) ruiskua

**Pakkauksessa on ylimääräinen lääkemitta ja ylimääräiset ruiskut siltä varalta, että jokin niistä katoaa tai rikkoutuu. Älä käytä vaurioituneita lääkemittoja tai ruiskuja.**

## Tutustu mittaruiskuihin



- Ennen annoksen valmistelua sinun kannattaa tutustua ruiskun osiin ja niiden käyttöön.
- Jos sinulla on kysyttävää ruiskulla mittaamisesta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Varmista, että mäntä on painettu kokonaan ruiskun rungon sisään, ennen kuin alat mitata annosta.

- Etsi mitta-asteikolta numero, joka vastaa tarvitsemaasi määrää liuotinta tai Noxafil-valmistetta.
- Varmista, että poistat ilmakuplat ruiskusta tässä vihkosessa olevien ohjeiden mukaisesti.  
**Ilmakuplat voivat vaikuttaa lapsen saamaan lääkemäärään.**

### Vaihe 1. Ota liuotin valmiiksi

**Huom.** Noxafil on valmistettava liuottimen avulla.

**Älä** sekoita Noxafil-valmistetta maitoon, mehuun äläkä veteen.



Kun käytät liuotinta ensimmäistä kertaa:

- Avaa pullo ja poista turvasinetti. Käytä tarvittaessa saksia.
- Aseta pullon sovitin pullon päälle pieni aukko ylöspäin.
- **Paina pullon sovitin niin syväälle kuin se uppoaa.**
- Kun pullon sovitin on paikoillaan, se pysyy kiinni pullossa.
- Pane korkki takaisin paikoilleen.



## Vaihe 2. Kerää kaikki tarvikkeet puhtaalle alustalle

**Huom.** Aseta lapsi turvalliseen paikkaan. Tarvitset molempia käsiä Noxafil-valmisteen valmisteluun. Pese kädet saippualla ja vedellä ennen kuin valmistelet Noxafil-valmisteen.



### 1 sekoituslääkemitta

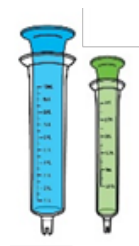
(Avaa sekoituslääkemitan kansi tarttumalla siinä olevaan kielekkeeseen.)



### 1 annospussi Noxafil-jauhetta



### Liuotin



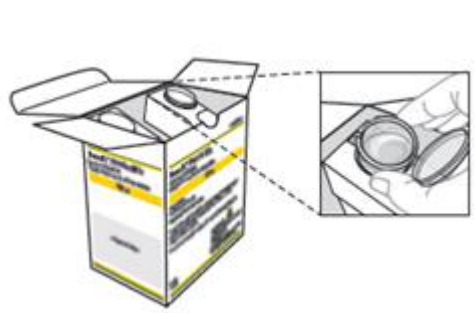
### 1 sininen ruisku ja 1 vihreä ruisku

(Ota yksi kumpaakin valmiiksi. Käytät kuitenkin vain toista niistä annoksesta riippuen.)



### Sakset

(ei mukana pakkauksessa: käytä teräviä kotitalous- tai keittiösaksia)

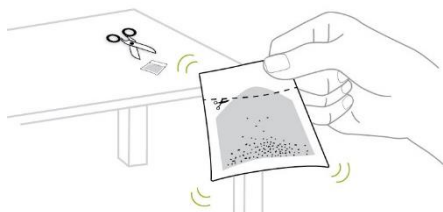


Noxafil-rasiassa on sekoituslääkemitan pidike, jonka avulla lääkemittaa on helpompi kallistaa annoksen mittaamisen yhteydessä.

## Vaihe 3. Lisää Noxafil sekoituslääkemittaan

### Ennen Noxafil-valmisteen lisäämistä:

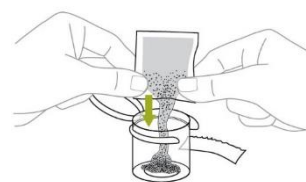
Varmista, että sekä sinä että lapsi olette valmiina. Jos et käytä Noxafil-valmistettä **30 minuutin kuluessa**, sinun on hävitettävä se ja aloitettava alusta.



Kuva 1

- Ota **1 annospussi** Noxafil-valmistetta ja ravistele jauhe annospussin pohjalle. (Kuva 1)

- Leikkaa annospussi katkoviivaa pitkin auki ja kaada kaikki jauhe sekoituslääkemittaan. Varmista, että annospussi on täysin tyhjä. (Kuva 2)



Kuva 2

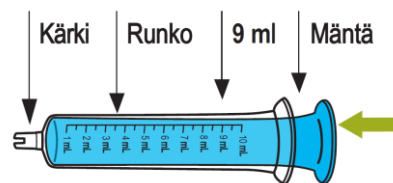
#### Vaihe 4. Ravista liuotinpulloa



- Ravistele liuotinta perusteellisesti aina ennen kuin valmistelet Noxafil-valmisteen.

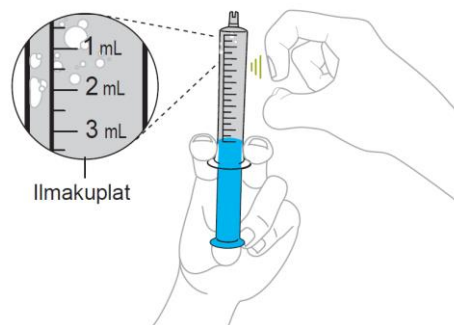
#### Vaihe 5. Ota siniseen ruiskuun 9 ml liuotinta

- Paina **sinisen** ruiskun mäntä niin syväälle ruiskun runko-osaan kuin se uppoaa.
- Poista liuotinpullon korkki.
- Työnnä ruiskun lovettu kärki pullon sovittimeen.
- Kun ruisku on kiinnitetty pulloon, käännä pullo ja ruisku ylösalaisin. Vedä toisella kädellä mäntää ja vedä näin liuotin takaisin ruiskuun.
- Pysähdy 9 ml:n viivan kohdalla.
- Käännä pullo taas oikein päin ja poista ruisku, jotta voit tarkistaa mitaamasi määrän.

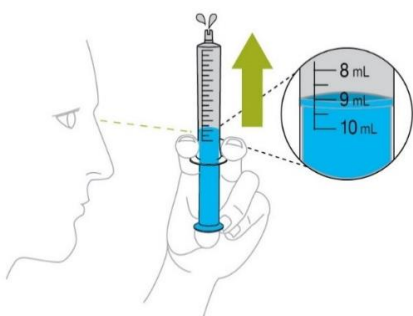


### Vaihe 6. Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia

- Pitele ruiskua niin, että sen lovettu kärki on ylöspäin. Naputtele sitä sormella, jotta mahdolliset ilmakuplat lähtevät liikkeelle.
- Paina mäntää hitaasti, jotta ilma poistuu ruiskusta. (Kuva 1)



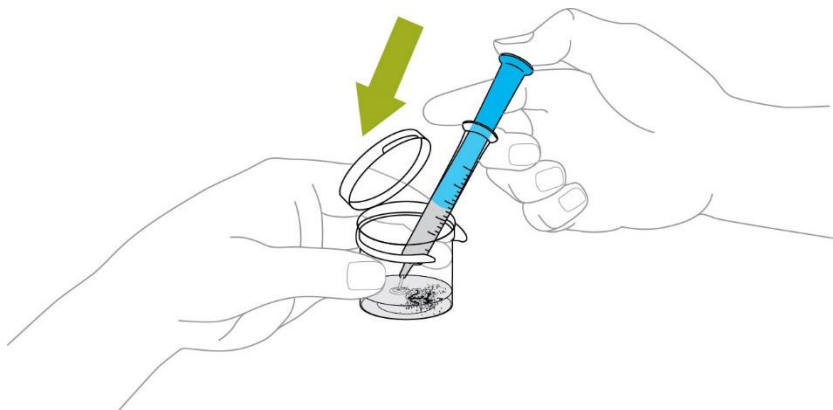
Kuva 1



Kuva 2

- Tarkista uudelleen, paljonko liuotinta ruiskussa on. Jos sitä on alle 9 ml, vie lovettu kärki taas liuottimeen ja vedä mäntää 9 ml:n merkkiin asti. (Kuva 2)

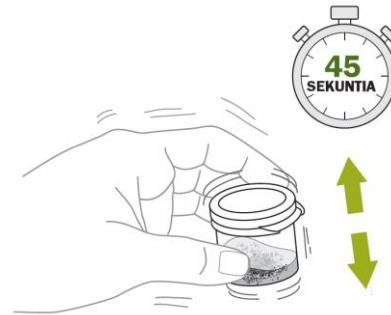
### Vaihe 7. Lisää 9 ml liuotinta Noxafil-valmisteeseen



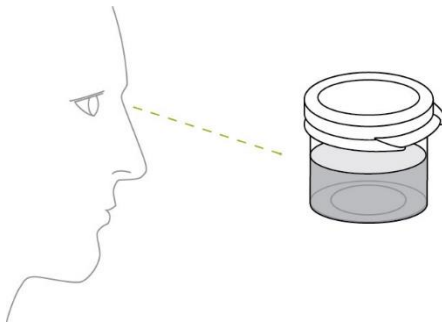
- Lisää 9 ml liuotinta sekoituslääkemitassa olevaan Noxafil-valmisteeseen painamalla mäntä pohjaan asti.

## Vaihe 8. Sekoita Noxafil

- Napsauta sekoituslääkemittan kansi kiinni.
- Ravista sekoituslääkemittaa todella voimakkaasti 45 sekunnin ajan, jotta Noxafil sekoittuu. (Kuva 1)



Kuva 1



Kuva 2

- Tarkista, että jauhe on sekoittunut. Jos se ei ole sekoittunut, jatka sekoituslääkemittan ravistelua. Noxafil-valmisteen pitäisi olla sameaa, eikä siinä saa olla paakkuja. (Kuva 2)

## Vaihe 9. Tarkista resepti

- Käytä lääkärin määräämä annos millilitroina (ml).

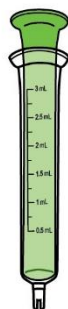
**Huom.** Annos saattaa muuttua jokaisen lääkärikäynnin yhteydessä. Varmista siis, että sinulla on uusimmat tiedot. Muista viedä lapsi kaikille lääkärikäynneilleen, jotta hänen lääkeannoksensa on oikea.

## Vaihe 10. Valitse tarvitsemasi ruisku

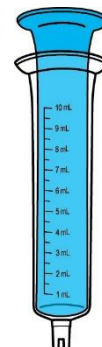
**Huom.** Käytä ainoastaan pakkauksen mukana tulevia ruiskuja.

Valitse oikea ruisku lapsesi annoksen perusteella:

Jos annos on **1 ml–3 ml**  
**Vihreä**



Jos annos on **3 ml–10 ml**  
**Sininen**



- Etsi sitten ruiskusta millilitramerkki, joka vastaa lapsesi annosta.

### Vaihe 11. Mittaa Noxafil

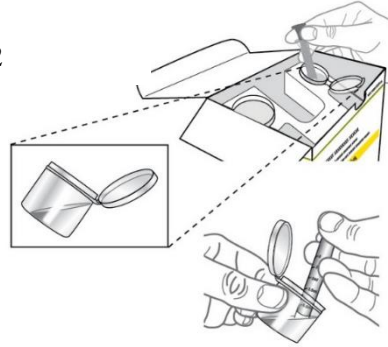
- Paina mäntä antoruiskuun niin syvälle kuin se menee. (Kuva 1)



Kuva 1

- Kallista lääkemittaa kädellä tai käytä Noxafil-rasiassa olevaa sekoituslääkemitan pidikettä. (Kuva 2)

Kuva 2



- Vie antoruiskun lovettu kärki Noxafil-valmistetta sisältävän lääkemitan pohjalle ja vedä mäntää taaksepäin. (Kuva 3)

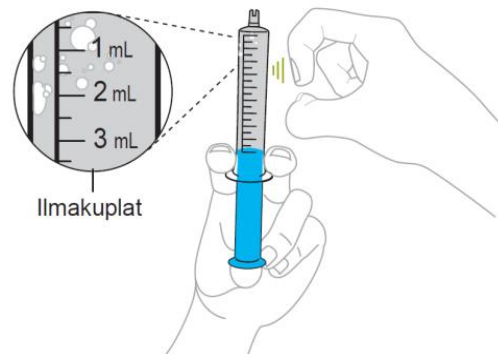
- Pysähdy määrättyä annosta vastaavan viivan kohdalla.

Kuva 3

**Huom.** Et käytä kaikkea Noxafil-valmistetta. Sitä jää jonkin verran sekoituslääkemittaan.

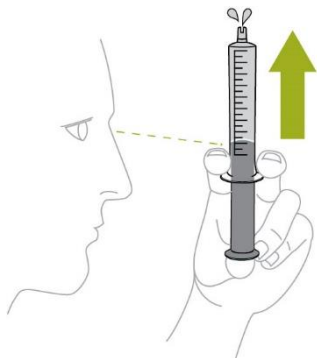
### Vaihe 12. Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia

- Pitele ruiskua niin, että sen lovettu kärki on ylöspäin. Naputtele sitä sormella, jotta mahdolliset ilmakuplat lähtevät liikkeelle.



- Paina mäntää hitaasti, jotta ilma poistuu ruiskusta. (Kuva 1)

Kuva 1



- Tarkista uudelleen, paljonko Noxafil-valmistetta ruiskussa on. Jos sitä on vähemmän kuin määrätty annos, vie lovettu kärki taas Noxafil-valmistetta sisältävään sekoituslääkemittaan ja vedä mäntää oikeaan annosmerkkiin asti. (Kuva 2)

Kuva 2

### Vaihe 13. Anna Noxafil lapselle

- Aseta ruisku varovasti lapsen suuhun niin, että ruiskun lovettu kärki on lapsen posken sisäpintaa vasten.
- Paina mäntää hitaasti pohjaan antaaksesi Noxafil-annoksen. On tärkeää, että lapsi ottaa koko annoksen (pienen lääkemäärän jääminen ruiskun lovettuun kärkeen ei haittaa).



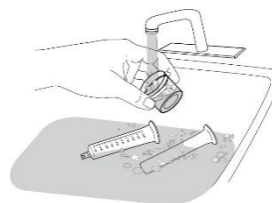
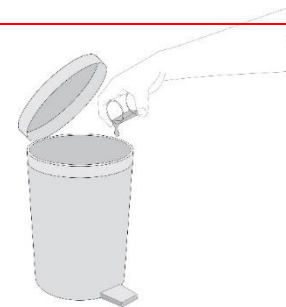
#### Huom.

- Jos lapsi oksentaa tai sylkee koko annoksen 15 minuutin kuluessa Noxafil-valmisteen antamisesta, voit antaa annoksen uudelleen yhden kerran. Ota tässä tapauksessa yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- Käytä vain pakkauksessa olevaa liuotinta. Älä sekoita Noxafil-valmistetta maitoon, mehuun äläkä veteen.

### Vaihe 14. Puhdista lääkemitta ja ruiskut

**Huom.** Ruiskuja ja sekoituslääkemittoja tulee käyttää uudelleen. Älä hävitä ruiskuja ja sekoituslääkemittoja ennen kuin kaikki Noxafil-annospussit on käytetty. Jos ruiskuja ei voi pestä ja käyttää uudelleen, lisäruiskuja on pakkauksessa 2.

- Kaada yli jäänyt Noxafil sekoituslääkemittasta talousjäteastiaan.  
**Älä kaada sitä viemäriin.**
- Vedä kaikkien käyttämiesi ruiskujen männät ulos.
- Pese ruiskut, männät ja sekoituslääkemitta käsin lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella. **Älä pese astianpesukoneessa.**
- Huuhtelee vedellä ja anna kuivua.
- Pane kaikki puhtaaseen, kuivaan paikkaan.



### Vaihe 15. Kun kaikki Noxafil-annospussit on käytetty

- Kun tämän rasian viimeinen Noxafil-annospussi on käytetty, pullossa on edelleen liuotinta jäljellä. Hävitä yli jäänyt liuotin ja kaikki pakkauksen tarvikkeet.