

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Posaconazole STADA 100 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg posakonatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Keltainen, päällystetty, kapselinmuotoinen, noin 17,5 mm pitkä ja 6,7 mm leveä tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”100P” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Posaconazole Stada 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.
- 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 lievity, kun tehokasta sienilääkitystä on jatkettu terapeuttisilla hoitoannoksilla vähintään 7 vuorokautta.

Posaconazole Stada on tarkoitettu myös syvien sieni-infektioiden estoon seuraaville potilaille:

- Potilaat, jotka saavat remissioon tähtävää 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 luytimen kantasolusiirto (HSCT) ja jotka saavat suurina annoksina käänteishyljinnän estoon immunosuppressiivista lääkehoitoa, jolloin hoitoon liittyy suuri syvän sieni-infektion riski.

Ks. posakonatsolioraalikuspension valmisteyhteenvedoista tiedot suunielun kandidiaasin hoidosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Posakonatsolitablettien ja posakonatsolioraalikuspension vaihtokelvottomuus

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

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

Annostus

Posakonatsolia on saatavana myös 40 mg/ml oraalisuspensiona ja 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten. Posakonatsolitabletit on suositeltava lääkemuoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi, ja niillä saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin posakonatsolioraalisuspensiolla.

Suosittelut annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos käyttöaiheen mukaan

| Käyttöaihe | Annos ja hoidon kesto (katso kohta 5.2) |
|---|---|
| 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 perussairauden vaikeusasteesta, 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 posakonatsoli pitää aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja sitä jatketaan 7 päivää sen jälkeen kun neutrofiilien määrä nousee yli 500 solua/mm ³ . |

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

Posakonatsolivalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Tablettimuotoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

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

Maksatoksisuus

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

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

Maksan toiminnan seuraaminen

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

Pidentynyt QTc-aika

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

- synnynnäinen tai hankittu pitkä QTc-aika.
- sydänlihassairaus, varsinkin jos siihen liittyy sydämen vajaatoiminta.
- sinusbradykardia
- entuudestaan rytmihäiriöitä

- muita samanaikaisia lääkehoitoja, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (joita ei ole mainittu kohdassa 4.3).

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

Yhteisvaikutukset

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

Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

Vinkristiinitoksisuus

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

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

Bakteerilääkkeinä käytettävät rifamysiiniyhdistykset (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

Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen ovat yleensä korkeammat kuin posakonatsolioraalisuuspeniolla saavutetut pitoisuudet. Plasman posakonatsolipitoisuudet posakonatsolitablettien annon jälkeen saattavat ajan myötä kohota joillain potilailla (ks. kohta 5.2). Posakonatsolitableteilla saavutettuihin korkeampiin pitoisuuksiin liittyvä turvallisuustieto on vielä vähäistä.

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.

Posaconazole Stada sisältää natriumia

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 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 oraaliosuspension 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.

Fenytioini

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

H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole havaittu, kun posakonatsolitabletteja on käytetty yhdessä antasidien, H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien kanssa. Posakonatsolitablettien annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti antasidien, H₂-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 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 HMGCoA- reduktaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa. Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava posakonatsolihoidon ajaksi, sillä suurentuneet pitoisuudet on liitetty rabdomyolyysiin (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 verenkuvan 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 selvittämissä tutkimuksissa todettiin kohonneita siklosporiinipitoisuuksia, jotka johtivat vakaviin haittavaikutuksiin, kuten munuaistoksisuuteen sekä yhteen kuolemaan johtaneeseen leukoenkefalopatiatapaukseen. 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 selvittämissä 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. Oraalisuspensionaan annettua 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 annettua 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 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 annettua 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 annettua 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 annettua 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 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.

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 (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

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiassa oraalisuspensiolla tehtyihin tutkimuksiin.

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 kääntheishyljintäreaktio tai sen riski. Pisin altistus oli tablettimuotoa käytettäessä lyhyempi kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Plasman lääkeainealtistus oli suurempi tablettimuotoa kuin oraalisuspensiota käytettäessä. Haittavaikutusten suurempaa ilmaantuvuutta ei voida sulkea pois.

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Posakonatsolitabletit

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 kääntheishyljintäreaktio 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).

Posakonatsolitabletin ja -oraalisuspension turvallisuus

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.

Posakonatsolitabletin turvallisuutta on arvioitu 336 potilaalla ja terveellä vapaaehtoisella kliinisissä tutkimuksissa. Tablettien turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin oraalisuspension.

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 markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan*

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

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

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

§ Ks. kohta 4.4.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Posakonatsolitablettien yliannoksesta ei ole kokemuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspensionaan annettun 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: J02AC04.

Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 α -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.

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*: 0,25 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 ≤0,06 mg/l; R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: 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 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 3 on esitetty kvartiilianalyysinä vertailu lääkeainealtistuksesta (C_{av}) tabletteina ja oraalisuspensionä annettujen terapeuttisten posakonatsoliannosten jälkeen. Posakonatsoliannokset olivat tabletteina annettujen annosten jälkeen yleisesti suurempia kuin oraalisuspensionä annettujen annosten jälkeen mutta osittain päällekkäisiä niiden kanssa.

Taulukko 3. Keskimääräisten pitoisuuksien (C_{av}) kvartiilianalyysit posakonatsolitableteilla ja -oraalisuspensiolla tehdyistä keskeisistä potilastutkimuksista

| | Posakonatsolitabletti | Posakonatsolioraalisuspensio | | |
|--|--|---|--|--|
| | Estolääkityksenä AML- ja HSCT-potilaille Tutkimus 5615 | Estolääkityksenä käänteishyljintä-tapauksissa Tutkimus 316 | Estolääkityksenä neutropenia-potilaille Tutkimus 1899 | Invasiivisen aspergilloosin hoidossa Tutkimus 0041 |
| | 300 mg kerran vuorokaudessa (1. päivänä 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)* | 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa | 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa | 200 mg neljä kertaa vuorokaudessa (sairaalassa) sitten 400 mg |

| | | | | kaksi kertaa vuorokaudessa |
|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Kvartiili | pCav-vaihteluväli (ng/ml) | Cav-vaihteluväli (ng/ml) | Cav-vaihteluväli (ng/ml) | Cav- vaihteluväli (ng/ml) |
| Q1 | 442–1223 | 22–557 | 90–322 | 55–277 |
| Q2 | 1240–1710 | 557–915 | 322–490 | 290–544 |
| Q3 | 1719–2291 | 915–1563 | 490–734 | 550–861 |
| Q4 | 2304–9523 | 1563–3650 | 734–2200 | 877–2010 |

pCav: ennustettu Cav
Cav = vakaan tilan aikana mitattu keskimääräinen pitoisuus
*20 potilasta sai 200 mg kerran vuorokaudessa (1. päivänä 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)

Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

Invasiivinen aspergilloosi

Ei-vertailevassa tutkimuksessa posakonatsolia annettiin oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina varahoitona (salvage therapy) invasiiviseen aspergilloosiin, johon amfoterisiini B (myös liposomaaliset muodot) tai itrakonatsoli eivät tehonneet tai kun potilaat eivät sietäneet näitä lääkkeitä (tutkimus 0041). Kliinisiä hoitotuloksia verrattiin ulkopuolisen vertailuryhmän hoitotuloksiin, jotka saatiin potilaskertomuksista tehdystä 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 4 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 4. Oraalisuspensionan annettun posakonatsolin kokonaisteho invasiiviseen aspergilloosiin hoidon päättyessä ulkopuoliseen vertailuryhmään verrattuna

| | Posakonatsoli oraalisuspensionana | Ulkopuolinen vertailuryhmä |
|--|--------------------------------------|----------------------------|
| Kokonaishoitovaste | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Hoidon onnistuminen lajikohtaisesti | | |
| Kaikki vahvistettu mykologisesti <i>Aspergillus</i> -lajit ¹ | 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 %) |

¹ Sisältää muita harvinaisempia lajeja tai tuntemattomia lajeja

Fusarium-lajit

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 24:stä, joilla oli varmistettu tai epäilty fusarioosi, kun sitä annettiin oraalisuspensiona 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 oraalisuspensiona 800 mg/vrk jaettuina annoksina hoitoajan mediaanin ollessa 268 vuorokautta ja enintään 377 vuorokautta. Potilaista viidellä oli *Fonsecaea pedrosoi* -mikrobin aiheuttama kromoplastomykoosi ja neljällä oli pääasiassa *Madurella*-lajien aiheuttama mysetooma.

Koksidiodomykoosi

Posakonatsolihoito osoittautui tulokselliseksi 11 potilaalla 16:sta (lähtötilanteessa esiintyneet oireet ja löydökset parantuneet täydellisesti tai osittain hoidon päättyessä), kun sitä annettiin oraalisuspensiona 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 profylaksiatutkimusta 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 hoitajaksolla (aika ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen +7 päivää). Suurimmalla osalla (377/600, [63 %]) tutkimuksessa mukana olleista potilaista oli tutkimuksen alkaessa akuutti 2. tai 3. asteen tai krooninen laaja-alainen (195/600, [32,5 %]) kääntheishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutroopenisilla 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 hoitajaksen 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 profylaksiatutkimuksissa 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 oraalisuspensiona | Verrokki ^a | P-arvo |
|---|------------------------------------|-----------------------|--------|
| Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen IFI | | | |
| Hoitajakso^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Ajallisesti määritelty jakso^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 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 oraalisuspensiona | Verrokki ^a |
|---|------------------------------------|-----------------------|
| Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen Aspergilloosi | | |
| Hoitojakso^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Ajallisesti määritelty jakso^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 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

Posakonatsolitabllettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei ole kokemuksia.

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

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13–17-vuotiaasta potilasta sai posakonatsolia oraalisuspensiona 600 mg/vrk syvien sieni-infektioiden estoon (tutkimukset 316 ja 1899). Turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen näillä alle 18-vuotiailla potilailla kuin aikuisilla. 10 pediatrisesta potilaasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella farmakokineettinen profiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

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

EKG-arviointi

Yhteensä 173 terveeltä vapaaehtoiselta 18–85-vuotiaalta mieheltä ja naiselta otettiin useita EKG-rekisteröintejä samoina ajankohtina 12 tunnin jakson aikana ennen posakonatsoli-oraalisuspension 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 %).

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}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

Lapset (< 18-vuotiaat)

Posakonatsolitablettien käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei ole kokemuksia.

Oraalisuspensiona annetun posakonatsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu lapsipotilailla. Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia oraalisuspensiona 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 profylaksiatutkimuksissa 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

Posakonatsolitabllettien farmakokinetiikka on nuorilla ja iäkkäillä potilailla samankaltainen. Hoidon yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Etninen tausta

Posakonatsolitabllettien 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

Tablettimuodosta tehty farmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että posakonatsolialtistus saattaa olla pienempi yli 120 kg painavilla potilailla. Siksi yli 120 kg painavien potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin uusien sieni-infektioiden ilmaantumisen varalta.

Potilailla, erityisesti posakonatsolia veren tai luuytimen kantasolusiirron jälkeen saavilla, joiden paino on alhainen (< 60 kg), saavutetaan todennäköisemmin korkeammat plasman posakonatsolipitoisuudet, ja heidän tilaansa pitää seurata tarkoin haittavaikutusten varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) 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 m²) sairastaneilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti [> 96 % CV (variaatiokerroin)] muihin munuaispotilaiden ryhmiin [< 40 % CV] verrattuna. Koska posakonatsoli ei kuitenkaan eliminoidu merkittävässä määrin munuaisten kautta, vaikean munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, eikä annoksen muuttamista suositella. Posakonatsoli ei poistu hemodialyysissä.

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child-Pugh-luokka A), kohtalaista (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (6 potilasta per ryhmä) annettiin 400 mg:n kerta-annos posakonatsolia 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 lisämunuaisten toimintaa lamaavia vaikutuksia, kun lääkeainaltistus oli yhtä suuri tai suurempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisillä.

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Metakryylihaptoetyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) (Tyyppi B)

Trietyylisitraatti

Ksylitoli

Hydroksipropyyliselluloosa

Propyyliigallaatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kroskarmelloosinatrium

Natriumstearyyli-fumaraatti

Tabletin kuori

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alu/Alu-läpipainopakkaus: 24 tai 96 enterotablettia perforoimattomissa läpipainopakkauksissa tai 24 x 1 tai 96 x 1 enterotablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PCTFE-alumiiniläpipainopakkaus: 24 tai 96 enterotablettia perforoimattomissa läpipainopakkauksissa tai 24 x 1 ja 96 x 1 enterotablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus: 24 tai 96 enterotablettia perforoimattomissa läpipainopakkauksissa tai 24 x 1 ja 96 x 1 enterotablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

HDPE-purkki polypropeenikorkilla: 60 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole STADA 100 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg posakonazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Guldragerad, kapselformad tablett cirka 17,5 mm långa och 6,7 mm bred märkt med ”100P” på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Posaconazole Stada är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- Invasiv aspergillusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Fusariusinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot amfotericin B.
- Kromblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller med intolerans mot itraconazol.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.

Behandlingsresistens definieras som infektionsprogression eller utebliven förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.

Posaconazole Stada är också avsett för profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiska syndrom (MDS) som förväntas ge utdragen neutropeni och som riskerar att utveckla invasiva svampinfektioner.
- Mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) som genomgår högdos immunosuppressiv behandling för graft versus host disease och som har hög risk för att utveckla invasiva svampinfektioner.

För användning vid orofaryngeal candidiasis hänvisas till Produktresumén för posakonazol oral suspension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Posakonazol tabletter är inte utbytbara mot posakonazol oral suspension

Tabletten och den orala suspensionen är inte utbytbara på grund av skillnader mellan de två läkemedelsformerna gällande doseringsfrekvens, intag med föda och uppnådd plasmakoncentration av läkemedlet. Följ därför den specifika dosrekommendationen för respektive läkemedelsform.

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla svampinfektioner eller vid behandlande avdelning för de högriskpatienter för vilka posakonazol är indicerat som profylax.

Dosering

Posakonazol är också tillgänglig som 40 mg/ml oral suspension och 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Posakonazol tabletter är den föredragna läkemedelsformen för att optimera plasmakoncentrationen och ger i allmänhet högre läkemedelsexponering i plasma än posakonazol oral suspension.

Rekommenderad dos visas i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderad dos beroende på indikation

| Indikation | Dos och behandlingslängd (se avsnitt 5.2) |
|--|--|
| Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/ patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi | En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar. |
| Profylax vid invasiva svampinfektioner | En startdos på 300 mg (tre 100 mg tabletter) två gånger den första dagen, därefter 300 mg (tre 100 mg tabletter) en gång dagligen. Varje dos kan tas utan hänsyn till födointag. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med posakonazol påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm ³ . |

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av posakonazol förväntas inte och dosjustering rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data avseende effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive Child-Pugh C-klassificering av kronisk leversjukdom) på farmakokinetiken för posakonazol visar på att exponeringen i plasma ökar jämfört med individer med normal leverfunktion, men tyder inte på att en dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2). Försiktighet rekommenderas på grund av risk för högre exponering i plasma.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för posakonazol för barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data finns tillgängliga för tablettformuleringen.

Administreringsätt

För oral användning.

Enterotabletter kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller brytas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med ergotalkaloider (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin eftersom detta kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med HMG-CoA reductashämmarna simvastatin, lovastatin och atorvastatin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Information saknas avseende korsensitivitet mellan posakonazol och andra azolsvampmedel.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av posakonazol till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

Levertoxicitet

Leverreaktioner (t.ex. milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat, totalbilirubin och/eller klinisk hepatit) har rapporterats under behandling med posakonazol. Förhöjda leverfunktionstester var i allmänhet reversibla vid utsättande av behandlingen och i vissa fall normaliserades värdena utan att behandlingen avbröts. Allvarligare leverreaktioner med dödlig utgång har rapporterats i sällsynta fall.

Posakonazol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av begränsad klinisk erfarenhet och möjligheten att plasmanivåerna av posakonazol kan vara högre hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av leverfunktionen

Leverfunktionstester ska utvärderas vid start och under posakonazolbehandlingens gång. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionstester under behandlingen med posakonazol ska följas rutinmässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laborietutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin).

Utsättande av posakonazol ska övervägas om kliniska tecken och symtom överensstämmer med utvecklande av leversjukdom.

QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posakonazol får inte ges tillsammans med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Posakonazol ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt

- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytm
- Samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (andra än de som nämns i avsnitt 4.3).

Elektrolytstörningar, speciellt de som involverar kalium-, magnesium- eller kalciumnivåerna, ska följas och korrigeras vid behov före och under posakonazolbehandlingen.

Läkemedelsinteraktioner

Posakonazol hämmar CYP3A4 och bör endast användas vid specifika omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Midazolam och andra bensodiazepiner

På grund av risken för förlängd sedering och eventuell andningsdepression, bör samtidig administrering av posakonazol med alla bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) endast övervägas om det är absolut nödvändigt. Dosjustering av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Vinkristintoxicitet

Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, inklusive krampanfall, perifer neuropati, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon och paralytisk ileus. Patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, ska endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar (se avsnitt 4.5).

Rifamycinantibiotika (rifampicin, rifabutin), vissa antikonvulsiva medel (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) och efavirenz.

Posakonazolkoncentrationen kan sänkas signifikant vid samtidig behandling, därför ska samtidig behandling med posakonazol undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se avsnitt 4.5).

Plasmaexponering

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter är i allmänhet högre än den som uppnås med posakonazol oral suspension. Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata vid högre exponeringsnivåer som uppnås med posakonazol tabletter är för närvarande begränsad.

Gastrointestinal dysfunktion

Det finns begränsade farmakokinetiska data hos patienter med allvarlig gastrointestinal dysfunktion (såsom allvarlig diarré). Patienter som har allvarlig diarré eller kräkningar ska följas noggrant avseende utveckling av svampinfektioner.

Posaconazole Stada innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på posakonazol

Posakonazol metaboliseras via UDP-glukuronidering (fas 2 enzymer) och är ett substrat för p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Därför kan hämmare (t.ex. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromycin, erytromycin etc.) eller inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, vissa antikonvulsiva medel etc.) av dessa metaboliseringsvägar öka respektive minska plasmakoncentrationerna av posakonazol.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{max} (maximal plasmakoncentration) och AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för posakonazol till 57 % respektive 51 %. Samtidig behandling

med posakonazol och rifabutin och liknande inducerare (t.ex. rifampicin) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken. Se även nedan angående effekten av posakonazol på plasmanivåerna av rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 45 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och efavirenz bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

Fosamprenavir

Kombination av fosamprenavir och posakonazol kan orsaka minskad plasmakoncentration av posakonazol. Om samtidig administrering är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning avseende eventuell utveckling av svampinfektioner. Upprepad administrering av fosamprenavir (700 mg två gånger dagligen i 10 dagar) minskade C_{max} och AUC för posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen, dag 1, 200 mg två gånger dagligen, dag 2, därefter 400 mg två gånger dagligen i 8 dagar) med 21 % respektive 23 %. Effekten av posakonazol på nivåerna av fosamprenavir är okänd när fosamprenavir ges tillsammans med ritonavir.

Fenytoin

Fenytoin (200 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för posakonazol med 41 % respektive 50 %. Samtidig behandling med posakonazol och fenytoin och liknande inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, primidon) bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken.

H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare

Inga kliniskt relevanta effekter observerades när posakonazol tabletter gavs samtidigt med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare. Ingen dosjustering av posakonazol tabletter behövs när posakonazol tabletter används samtidig med antacidum, H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare.

Effekter av posakonazol på andra läkemedel

Posakonazol är en kraftfull hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av posakonazol med CYP3A4-substrat kan resultera i kraftigt ökad exponering för CYP3A4-substrat vilket exemplifieras av effekterna av takrolimus, sirolimus, atazanavir och midazolam här nedan. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med posakonazol och CYP3A4-substrat som administreras intravenöst och dosen av CYP3A4-substratet kan behöva minskas. Om posakonazol används samtidigt med CYP3A4-substrat som ges oralt och för vilka ökade plasmakoncentrationer kan förknippas med oacceptabla biverkningar ska plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substratet och/eller biverkningarna övervakas noggrant och dosen justeras efter behov. Flera av interaktionsstudierna genomfördes hos friska frivilliga vilka utsätts för en högre exponering för posakonazol jämfört med patienter som ges samma dos. Effekten av posakonazol på CYP3A4-substrat hos patienter kan vara något lägre än den som ses hos friska frivilliga och förväntas variera mellan patienter på grund av den varierande exponeringen för posakonazol hos patienter. Effekten av samtidig administrering med posakonazol på plasmanivåerna av CYP3A4-substrat kan också variera hos samma patient.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin och kinidin (CYP3A4-substrat)

Samtidig behandling med posakonazol och terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller kinidin är kontraindicerat. Samtidig behandling kan resultera i ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes (se avsnitt 4.3).

Ergotalkaloider

Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av ergotalkaloider (ergotamin och dihydroergotamin), vilket kan leda till ergotism. Samtidig behandling med posakonazol och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. simvastatin, lovastatin och atorvastatin)

Posakonazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare som metaboliseras via CYP3A4. Behandling med dessa HMG-CoA reductashämmare ska avbrytas under behandling med posakonazol, eftersom ökade nivåer har förknippats med rabdomyolys (se avsnitt 4.3).

Vincaalkaloider

De flesta vincaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) är CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av azolsvampmedel, inklusive posakonazol, med vinkristin har förknippats med allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4). Posakonazol kan öka plasmakoncentrationen av vincaalkaloider, vilket kan leda till neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar. Därför ska patienter som får en vincaalkaloid, inklusive vinkristin, endast ges azolsvampmedel, inklusive posakonazol, om det inte finns några alternativa antimykotikabehandlingar.

Rifabutin

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för rifabutin med 31 % respektive 72 %. Samtidig behandling med posakonazol och rifabutin bör undvikas om inte nyttan för patienten överväger risken (se även ovan angående effekten av rifabutin på plasmanivåerna av posakonazol). Om dessa läkemedel ges samtidigt rekommenderas att blodstatus och biverkningar relaterade till ökade rifabutinnivåer (t.ex. uveit) monitoreras noggrant.

Sirolimus

Upprepad administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i 16 dagar) ökade C_{max} och AUC för sirolimus (2 mg singeldos) i genomsnitt 6,7 gånger respektive 8,9 gånger (variationsbredd 3,1 till 17,5 gånger) hos friska individer. Effekten av posakonazol på sirolimus hos patienter är okänd, men förväntas variera beroende på den varierande mängd posakonazol patienterna utsätts för. Samtidig administrering av posakonazol med sirolimus rekommenderas inte och ska undvikas när det är möjligt. Om det anses att samtidig administrering är oundviklig rekommenderas det att dosen sirolimus sänks kraftigt när posakonazolbehandlingen påbörjas och att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod mäts frekvent. Sirolimuskoncentrationerna ska mätas vid insättande, vid samtidig administrering och vid avbrytande av posakonazolbehandling, och sirolimusdosen justeras i enlighet med detta. Det bör uppmärksammas att förhållandet mellan dalkoncentrationen och AUC för sirolimus förändras vid samtidig administrering med posakonazol. Som ett resultat av detta kan dalkoncentrationer av sirolimus som ligger inom det vanliga terapeutiska intervallet resultera i subterapeutiska nivåer. Därför ska dalkoncentrationer som ligger i den övre delen av det vanliga terapeutiska intervallet eftersträvas och kliniska tecken och symtom, laboratorieparametrar och vävnadsbiopsier noga följas.

Ciklosporin

För hjärtrplanterade patienter på stabila doser av ciklosporin, ökade posakonazol oral suspension 200 mg en gång dagligen ciklosporinkoncentrationen så att dosjusteringar krävdes. Fall av förhöjda ciklosporinkoncentrationer som resulterade i allvarliga biverkningar inklusive nefrotoxicitet och ett dödsfall i leukoencefalopati rapporterades i kliniska effektstudier. När behandling med posakonazol påbörjas hos patienter som redan får ciklosporin ska dosen ciklosporin minskas (t.ex. till omkring tre fjärdedelar av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av ciklosporin monitoreras noggrant under den samtidiga behandlingen och när behandlingen med posakonazol avslutas och ciklosporindosen ska justeras om så krävs.

Takrolimus

Posakonazol ökade C_{max} och AUC för takrolimus (0,05 mg/kg kroppsvikt singeldos) med 121 % respektive 358 %. Kliniskt signifikanta interaktioner som resulterade i sjukhusinläggning och/eller utsättande av posakonazol rapporterades i kliniska effektstudier. När posakonazolbehandling påbörjas hos patienter som redan får takrolimus, ska takrolimusdosen reduceras (t.ex. till ungefär en tredjedel av den nuvarande dosen). Därefter ska blodnivåerna av takrolimus monitoreras noggrant under samtidig behandling samt vid utsättande av behandling med posakonazol och takrolimusdosen ska justeras om så krävs.

Hiv-proteashämmare

Eftersom hiv-proteashämmare är CYP3A4-substrat förväntas det att posakonazol ska ge ökade plasmanivåer av dessa antiretrovirala medel. Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir (300 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 2,6 gånger respektive 3,7 gånger (variationsbredd 1,2 till 26 gånger). Efter samtidig administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen) med atazanavir och ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) i 7 dagar hos friska personer ökade C_{max} och AUC för atazanavir i genomsnitt 1,5 gånger respektive 2,5 gånger (variationsbredd 0,9 till 4,1 gånger). Tillägg av posakonazol till behandling med atazanavir eller atazanavir plus ritonavir var förenat med ökade bilirubinnivåer i plasma. Frekvent monitorering av biverkningar och toxicitet som är relaterade till antiretrovirala medel som är CYP3A4-substrat rekommenderas vid samtidig administrering med posakonazol.

Midazolam och andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4

I en studie hos friska frivilliga ökade posakonazol oral suspension (200 mg en gång dagligen i 10 dagar) exponeringen (AUC) för intravenöst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I en annan studie hos friska frivilliga ökade upprepad dosering av posakonazol oral suspension (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar) C_{max} och AUC för intravenöst midazolam (0,4 mg singeldos) med i genomsnitt 1,3 respektive 4,6 gånger (variationsbredd 1,7 till 6,4 gånger). Posakonazol oral suspension 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar ökade C_{max} och AUC för intravenöst midazolam 1,6 respektive 6,2 gånger (variationsbredd 1,6 till 7,6 gånger). Båda posakonazoldoserna ökade C_{max} och AUC för oralt midazolam (2 mg singeldos oralt) med 2,2 respektive 4,5 gånger. Dessutom förlängde posakonazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) den genomsnittliga terminala halveringstiden för midazolam från cirka 3–4 timmar till 8–10 timmar vid samtidig administrering. På grund av risken för förlängd sedation rekommenderas att dosjusteringar övervägs när posakonazol ges samtidigt med en bensodiazepin som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) (se avsnitt 4.4).

Kalciumkanalblockerare som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Tät monitorering av biverkningar och toxicitet relaterade till kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig administrering av posakonazol. Dosjustering av kalciumkanalblockerarna kan krävas.

Digoxin

Administrering av andra azoler har förknippats med ökning av digoxinnivåerna. Därför kan posakonazol öka plasmakoncentrationen av digoxin och digoxinnivåerna måste monitoreras när behandling med posakonazol inleds eller avslutas.

Sulfonylurea

Glukoskoncentrationerna minskade hos vissa friska frivilliga när glipizid gavs samtidigt med posakonazol. Monitorering av glukoskoncentrationerna rekommenderas för diabetespatienter.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckligt med information från behandling av gravida kvinnor med posakonazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Posakonazol får inte användas under graviditet om inte nytta för modern klart överväger riskerna för fostret.

Amning

Posakonazol utsöndras i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Utsöndringen av posakonazol i human bröstmjölk har inte undersökts. Amning måste upphöra när behandlingen med posakonazol påbörjas.

Fertilitet

Posakonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid doser upp till 180 mg/kg (3,4 gånger 300 mg tabletter baserad på jämnviktskoncentrationen hos patienter) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,6 gånger 300 mg tabletter baserad på jämnviktskoncentrationen hos patienter). Det finns ingen klinisk erfarenhet för värdering av posakonazols inverkan på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet bör iakttas, eftersom vissa biverkningar (t.ex. yrsel, somnolens, etc.) har rapporterats vid användning av posakonazol, vilka potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon/använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata har i huvudsak erhållits från studier med den orala suspensionen.

Tablettformuleringen har undersökts hos AML- och MDS-patienter och de efter HSCT med eller endast vid risk för graft versus host disease (GVHD). Maximal duration för exponering av tablettformuleringen var kortare än för den orala suspensionen. Exponering i plasma resulterande från tablettformuleringen var högre än vad som observerades med den orala suspensionen. En högre incidens av biverkningar kan inte uteslutas.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Posakonazol tabletter

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 230 patienter som deltagit i den pivotala kliniska prövningen. Patienterna deltog i en icke jämförande farmakokinetisks och säkerhetsprövning av posakonazol tabletter när det gavs som antifungalprofylax. Patienterna hade nedsatt immunförsvar med underliggande tillstånd så som hematologisk malignitet, neutropeni efter kemoterapi, GVHD och efter HSCT. Posakonazolbehandling gavs under en genomsnittlig längd av 28 dagar. Tjugo patienter erhöll en dos om 200 mg en gång om dagen och 210 patienter erhöll 300 mg en gång om dagen (efter dosering två gånger om dagen på dag 1 i varje behandlingsgrupp).

Säkerhet posakonazol tabletter och oral suspension

Säkerheten med posakonazol oral suspension har utvärderats hos >2 400 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar och genom erfarenhet efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade relaterade allvarliga biverkningarna omfattade illamående, kräkningar, diarré, pyrexia och förhöjt bilirubin.

Säkerheten med posakonazol tabletter har utvärderats hos 336 patienter och friska frivilliga som deltagit i kliniska prövningar. Säkerhetsprofilen var likvärdig med den för orala suspensionen.

Tabell över biverkningar

Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar per organsystem och frekvens rapporterade i kliniska prövningar och/eller användning efter marknadsföring*

| | |
|---|--|
| Blodet och lymfsystemet Vanliga: Mindre vanliga: | neutropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt |
|---|--|

| | |
|--|--|
| Sällsynta | hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning |
| Immunsystemet Mindre vanliga: Sällsynta: | allergisk reaktion överkänslighetsreaktion |
| Endokrina systemet Sällsynta: Ingen känd frekvens: | binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet pseudoaldosteronism |
| Metabolism och nutrition Vanliga: Mindre vanliga: | elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi hyperglykemi, hypoglykemi |
| Psykiska störningar Mindre vanliga: Sällsynta: | onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar psykotiska tillstånd, depression |
| Centrala och perifera nervsystemet Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: | parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope |
| Ögon Mindre vanliga: Sällsynta: | dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa diplopi, skotom |
| Öron och balansorgan Sällsynta: | hörselnedsättning |
| Hjärtat Mindre vanliga: Sällsynta: | långt QT-syndrom ^s , onormalt EKG ^s , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt |
| Blodkärl Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: | hypertension hypotension, vaskulit lungemboli, djup ventrombos |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mindre vanliga: Sällsynta: | hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit |
| Magtarmkanalen Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: | illamående kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem gastrointestinal blödning, ileus |
| Lever och gallvägar Vanliga: Mindre vanliga: | förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfat, ökat GGT) hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion |

| | |
|---|--|
| Sällsynta: | leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis |
| Hud och subkutan vävnad Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: | utslag, klåda munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga: | ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna |
| Njurar och urinvägar Mindre vanliga: Sällsynta: | akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga: Sällsynta: | menstruationsrubbnings smärta i bröstet |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: | pyrexia (feber), asteni, trötthet ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation tungödem, ansiktsödem |
| Undersökningar Mindre vanliga: | ändrade nivåer av läkemedel i blodet, minskat fosfor i blodet, onormal lungröntgen |

* Baserat på biverkningar som observerats med den orala suspensionen, enterotabletter och koncentrat till infusionsvätska, lösning

§ Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Vid säkerhetsuppföljning efter marknadsföringen av posakonazol oral suspension har allvarlig leverskada med dödlig utgång rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet med överdos av posakonazol tablett.

I kliniska prövningar upplevde patienter, som fick posakonazol oral suspension i doser upp till 1 600 mg/dag, inga biverkningar som skiljer sig från de som rapporterades hos patienter vid lägre doser. Oavsiktlig överdosering noterades hos en patient som tog posakonazol oral suspension 1 200 mg två gånger dagligen i 3 dagar. Inga biverkningar noterades av prövaren.

Posakonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen speciell behandling tillgänglig vid överdosering med posakonazol. Stödande behandling bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC04.

Verkningsmekanism

Posakonazol hämmar enzymet lanosterol 14 α -demetylas (CYP51), som katalyserar ett väsentligt steg i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Posakonazol har visat sig vara aktivt *in vitro* mot följande mikroorganismer: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* och spp. av *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Mikrobiologiska data tyder på att posakonazol är aktivt mot *Rhizomucor*, *Mucor* och *Rhizopus*. Kliniska data är emellertid för närvarande begränsade för att man ska kunna fastställa posakonazols aktivitet mot dessa sjukdomsalstrande agens.

Resistens

Kliniska isolat med nedsatt känslighet för posakonazol har identifierats. Den huvudsakliga resistensmekanismen är utveckling av substitutioner i målproteinet, CYP51.

Epidemiologiska cut-off (ECOFF) värden för *Aspergillus* spp.

ECOFF värdena för posakonazol, vilka särskiljer vildtyp populationen från isolat med förvärvad resistens har bestämts med hjälp av EUCAST-metoden.

EUCAST ECOFF värden:

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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus* spp. ECOFF värden är inte likställt med kliniska brytpunkter.

Brytpunkter

EUCAST MIC brytpunkter för posakonazol [känslighet (S); resistens (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

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa kliniska brytpunkter för andra *Candida* spp.

Kombinationer med andra antimykotika

Användningen av antimykotisk behandling i kombination bör inte minska effekten av vare sig posakonazol eller de andra behandlingarna. Det finns emellertid för närvarande inga kliniska bevis på att kombinationsbehandling ger en additiv nytta.

Klinisk erfarenhet

Sammanfattning av överbryggande studie med posakonazol tablett

Studie 5615 var en icke-jämförande multicenter studie utförd för att utvärdera farmakokinetiska egenskaper, säkerhet och tolerabilitet av posakonazol tablett. Studie 5615 utfördes hos en liknande

patientpopulation som tidigare studerats i det pivotala studieprogrammet för posakonazol oral suspension. Farmakokinetik och säkerhetsdata från studie 5615 förenades med existerande data (inklusive effektdata) för den orala suspensionen.

Studiepopulationen inkluderade: 1) patienter med AML eller MDS som nyligen fått kemoterapi och har utvecklat eller förväntas utveckla signifikant neutropeni, eller 2) patienter som har genomgått en HSTC och har fått immunosuppressiv behandling för prevention eller behandling av GVHD. Två olika doseringsgrupper utvärderades: 200 mg två gånger om dagen på dag 1, följt av 200 mg en gång om dagen därefter (Del IA) och 300 mg två gånger om dagen på dag 1 följt av 300 mg en gång om dagen därefter (Del 1B och Del 2).

Periodiska PK prover togs dag 1 och vid steady-state under dag 8 för alla Del 1 patienter och en grupp av Del 2 patienterna. Dessutom togs sparsamt med PK prover i flera dagar under steady-state före nästa dos (C_{min}) för en större studiepopulation. Baserat på en genomsnittlig C_{min} koncentration kunde en förutsägbar medelkoncentration (C_{av}) beräknas för 186 patienter doserade med 300 mg. PK analyser av C_{av} visade att 81 % av patienterna behandlade med 300 mg en gång om dagen uppnådde en förutsägbar steady-state C_{av} mellan 500–2500 ng/ml. En patient (<1 %) hade ett förutsägbart C_{av} under 500 ng/ml och 19 % av patienterna hade ett förutsägbart C_{av} över 2500 ng/ml. I genomsnitt uppnådde patienterna ett C_{av} vid steady state på 1970 ng/ml.

I tabell 3 visas en jämförelse av exponering (C_{av}) efter administrering av posakonazol tablett och posakonazol oral suspension vid terapeutiska doser hos patienter visade som kvartilsanalyser. Exponeringen efter tablettadministrering är generellt högre än, men överlappande med, exponeringen efter administrering av posakonazol oral suspension.

Tabell 3. C_{av} kvartilsanalyser av pivotala patientstudier med posakonazol tablett och oral suspension

| | Posakonazol tablett | Posakonazol oral suspension | | |
|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | Profylax vid AML och HSCT Studie 5615 | Profylax vid GVHD Studie 316 | Profylax vid Neutropeni Studie 1899 | Behandling – invasive Aspergillos Studie 0041 |
| | 300 mg en gång om dagen (Dag 1 300 mg två gånger om dagen)* | 200 mg tre gånger om dagen | 200 mg tre gånger om dagen | 200 mg fyra gånger om dagen (hospitaliserad) sedan 400 mg två gånger om dagen |
| Kvartil | pCav Variationsvidd (ng/ml) | Cav Variationsvidd (ng/ml) | Cav Variationsvidd (ng/ml) | Cav Variationsvidd (ng/ml) |
| Kvartil 1 | 442 – 1223 | 22 – 557 | 90 – 322 | 55 – 277 |
| Kvartil 2 | 1240 – 1710 | 557 – 915 | 322 – 490 | 290 – 544 |
| Kvartil 3 | 1719 – 2291 | 915 – 1563 | 490 – 734 | 550 – 861 |
| Kvartil 4 | 2304 – 9523 | 1563 – 3650 | 734 – 2200 | 877 – 2010 |
| pCav: förutsägbar C_{av} Cav = koncentrationen i medeltal mätt vid steady-state *20 patienter fick 200 mg en gång om dagen (Dag 1, 200 mg två gånger om dagen) | | | | |

Sammanfattning av studier med posakonazol oral suspension

Invasiv aspergillos

Posakonazol oral suspension i dosen 800 mg/dag givet i delade doser utvärderades avseende invasiv aspergillos i en öppen icke-jämförande studie (Studie 0041) hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B (inklusive liposomala beredningar) eller itraconazol eller hos patienter med intolerans mot dessa läkemedel. De kliniska resultaten jämfördes med de hos en extern kontrollgrupp, som erhöles genom en retrospektiv genomgång av journalanteckningar. I den externa

kontrollgruppen ingick 86 patienter behandlade med tillgänglig behandling (såsom ovan) huvudsakligen samtidigt och vid samma studiekliniker som de posakonazolbehandlade patienterna. De flesta fallen av aspergilloz ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %). Som framgår av tabell 4 sågs ett lyckat svar (fullständig eller partiell resolution) vid slutet av behandlingen hos 42 % av de posakonazolbehandlade patienterna jämfört med 26 % i den externa gruppen. Detta var emellertid inte en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie och alla jämförelser med den externa kontrollgruppen ska därför betraktas med försiktighet.

Tabell 4. Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergilloz i jämförelse med en extern kontrollgrupp

| | Posaconazol oral suspension | Extern kontrollgrupp |
|--|-----------------------------|----------------------|
| Totaleffekt | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Resultat per species | | |
| Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. ¹ | | |
| <i>A. fumigatus</i> | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. flavus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. terreus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. niger</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

¹ Inkluderar andra mindre vanliga species eller okända species

Fusarium spp.

11 av 24 patienter med konstaterad eller trolig fusarios behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 124 dagar och upp till 212 dagar. Av arton patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

Kromblastomykos/Mycetom

9 av 11 patienter behandlades med gott resultat med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 268 dagar och upp till 377 dagar. Fem av dessa patienter hade kromblastomykos orsakad av *Fonsecaea pedrosoi* och 4 hade mycetom, huvudsakligen orsakad av *Madurella* spp.

Coccidioidomykos

11 av 16 patienter behandlades med gott resultat (komplett eller partiell frånvaro av tecken och symtom i slutet av behandlingen, vilka fanns i utgångsläget) med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i delade doser under en mediantid av 296 dagar och upp till 460 dagar.

Profylax mot invasiva svampinfektioner (IFIs) (Studierna 316 och 1899)

Två randomiserade, kontrollerade profylaxstudier genomfördes hos patienter med hög risk att utveckla invasiva svampinfektioner.

Studie 316 var en randomiserad och dubbel-blind prövning med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol kapslar (400 mg en gång dagligen) hos allogena mottagare av hematopoetiskt stamcellstransplantat (HSCT) med graft versus host disease (GVHD). Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI 16 veckor efter randomisering fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp.

En viktig sekundär endpoint var förekomst av påvisade/sannolika IFI under pågående behandling (första dos till sista dos studieläkemedel + 7 dagar). Majoriteten (377/600, [63 %]) av de inkluderade patienterna hade akutstadium 2 eller 3 eller kronisk omfattande (195/600, [32,5 %]) GVHD vid studiens början. Behandlingen varade i genomsnitt 80 dagar för posakonazol och 77 dagar för flukonazol.

Studie 1899 var en randomiserad och prövar-blindad studie med posakonazol oral suspension (200 mg tre gånger dagligen) jämfört med flukonazol suspension (400 mg en gång dagligen) eller itraconazol

oral lösning (200 mg två gånger dagligen) hos neutropena patienter som erhöLL cytostatikabehandling för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiska syndrom. Det primära effektmåttet var förekomst av påvisade/sannolika IFI såsom fastställt av en oberoende, blindad extern expertgrupp under behandlingsperioden. En viktig sekundär endpoint var förekomsten av påvisade/sannolika IFI 100 dagar efter randomisering. Ny diagnos av AML var den vanligaste underliggande sjukdomen (435/602, [72 %]). Den genomsnittliga behandlingstiden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itrazonazol.

I båda profylaxstudierna var aspergillos den vanligaste infektionen som bröt ut. Se tabell 5 och 6 för resultat från båda studierna. Det var färre utbrott av *Aspergillus*-infektioner hos patienter som fick posakonazol profylaktiskt jämfört med kontrollpatienter.

Tabell 5. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

| Studie | Posaconazol oral suspension | Kontroll ^a | P-värde |
|--|-----------------------------|-----------------------|---------|
| Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI | | | |
| Aktiv behandlingsperiod^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Fast behandlingsperiod^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

FLU = flukonazol; ITZ = itrazonazol; POS = posakonazol.

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

Tabell 6. Resultat från kliniska studier avseende profylax av invasiva svampinfektioner.

| Studie | Posakonazole oral suspension | Kontroll ^a |
|--|------------------------------|-----------------------|
| Andel (%) av patienter med påvisad/ sannolikt aspergillos | | |
| Aktiv behandlingsperiod^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Fast behandlingsperiod^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

FLU = flukonazol; ITZ = itrazonazol; POS = posakonazol.

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

b: I 1899 var det perioden från randomisering till sista dosen av studieläkemedlet plus 7 dagar; i 316 var det perioden från första till sista dos av studieläkemedlet plus 7 dagar.

c: I 1899 var det perioden från randomisering till 100 dagar efter randomisering; i 316 var det perioden från första studiedagen till 111 dagar efter denna.

d: Samtliga randomiserade

e: Samtliga behandlade

I studie 1899 sågs en signifikant minskning av samtliga mortalitetsorsaker till förmån för posakonazol [POS 49/304 (16 %) jämfört med FLU/ITZ 67/298 (22 %) p=0,048]. Baserat på Kaplan-Meier estimat var sannolikheten för överlevnad till dag 100 efter randomisering signifikant högre för dem som fick posakonazol; denna bättre överlevnad påvisades när analysen omfattade alla dödsorsaker (p=0,0354) så väl som IFI-relaterad död (p=0,0209).

I studie 316 var den sammanlagda mortaliteten jämförbar (POS, 25 %; FLU, 28 %), andelen IFI-relaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLU-gruppen (12/299; $p=0,0413$).

Pediatrik population

Det finns ingen pediatrik erfarenhet för posakonazol tabletter.

Sexton barn i åldern 8–17 år behandlades med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i en studie avseende invasiva svampinfektioner. Baserat på tillgängliga data för dessa 16 barn verkar säkerhetsprofilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år.

Därutöver erhöll tolv patienter i åldern 13–17 år posakonazol oral suspension 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa patienter < 18 år tycks jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Baserat på farmakokinetiska data hos 10 av dessa barn tycks den farmakokinetiska profilen vara jämförbar med den hos patienter ≥ 18 år. Säkerhet och effekt hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKGn tagna över en 12 timmars period före och under administrering av posakonazol oral suspension (400 mg två gånger dagligen i samband med en fettrik måltid) erhöles från 173 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 85 år. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs jämfört med utgångsläget i det genomsnittliga QTc (Fridericia)-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett samband mellan total läkemedelsexponering dividerad med MIC (AUC/MIC) och kliniskt utfall observerades. Den kritiska kvoten för personer med *Aspergillus* infektioner var ~ 200 . Det är särskilt viktigt att försäkra sig om att maximala plasmanivåer uppnås hos patienter som är infekterade med *Aspergillus* (se avsnitt 4.2 och 5.2 avseende rekommenderad dosering).

Absorption

Posakonazol tabletter absorberas med ett medianvärde av T_{max} på 4 till 5 timmar och har dosproportionell farmakokinetik efter enkel och flerdosadministrering upp till 300 mg.

Efter enkeldos administrering av 300 mg posakonazol tabletter i samband med en fettrik måltid till friska var AUC_{0-72} timmar och C_{max} högre jämfört med administrering i fastande tillstånd (51 % och 16 % respektive för AUC_{0-72} timmar och C_{max}).

Plasmakoncentrationen av posakonazol efter administrering av posakonazol tabletter kan öka med tiden hos vissa patienter. Skälet till detta tidsberoende är inte helt klarlagt.

Distribution

Posakonazol har, efter administrering av en tablett, en genomsnittlig skenbar distributionsvolym om 394 l (42 %), i ett intervall mellan 294–583 l i studierna med friska frivilliga.

Posakonazol är proteinbundet i hög grad (> 98 %), främst till serumalbumin.

Metabolism

Posakonazol har inga cirkulerande huvudmetaboliter och dess koncentration påverkas sannolikt inte av hämmare av CYP450 enzymer. Av de cirkulerande metaboliterna är majoriteten glukuronidkonjugat av posakonazol med bara mindre mängder observerade oxidativa (CYP450-medierade) metaboliter. De i urin och feces utsöndrade metaboliterna svarar för cirka 17 % av den givna radioaktivt märkta dosen.

Eliminering

Posakonazol, efter administrering av en tablett, utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 timmar (variationsvidd 26 till 31 timmar) och en genomsnittlig märkbar clearance med variationsvidd från 7,5 till 11 l/timme. Efter administrering av ^{14}C -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med modersubstans som den huvudsakliga delen (66 % av den radioaktivt märkta dosen). Renalt clearance är en mindre utsöndringsväg med 14 % av den radioaktivt märkta dosen utsöndrad i urin (<0,2 % av den radioaktivt märkta dosen är modersubstansen). Steady-state plasmakoncentration uppnås dag 6 vid dosering 300 mg (en gång om dagen efter en startdos dag 1 två gånger om dagen).

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Barn (<18 år)

Det finns ingen pediatrik erfarenhet med posakonazol tabletter.

Farmakokinetiken för posakonazol oral suspension har utvärderats hos pediatrika patienter. Efter administrering av 800 mg posakonazol oral suspension per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 patienter i åldern 8 - 17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18 - 64 år (817 ng/ml). Inga farmakokinetiska data finns från barn under 8 års ålder. Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol (C_{av}) i profylaxstudier jämförbar hos tio ungdomar (13–17 år) med C_{av} hos vuxna (≥ 18 år).

Kön

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

Äldre

Farmakokinetiken för posakonazol tabletter är jämförbar för unga och äldre personer. Ingen övergripande skillnad i säkerhet observerades mellan gamla och unga patienter, därför rekommenderas ingen dosjustering för gamla patienter.

Etnicitet

Det finns otillräckliga data när det gäller skillnader mellan olika etniciteter för posakonazol tabletter.

Det sågs en lätt minskning (16 %) av AUC och C_{max} för posakonazol oral suspension hos svarta personer jämfört med kaukasier. Säkerhetsprofilen för posakonazol var emellertid jämförbar mellan svarta och kaukasiska personer.

Vikt

Farmakokinetisk modellering med en oral tablettberedning tyder på att patienter som väger mer än 120 kg kan ha lägre exponering för posakonazol. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning när det gäller genombrottsinfektioner orsakade av svamp för patienter som väger mer än 120 kg.

Patienter, särskilt de som fick posakonazol efter HSCT, som har en låg kroppsvikt (<60 kg) är mer benägna att få högre plasmakoncentrationer av posakonazol och bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²). Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) varierade AUC för posakonazol högst avsevärt [>96 % CV (variationskoefficient)] jämfört med andra grupper med nedsatt njurfunktion [<40 % CV]. Eftersom posakonazol inte elimineras via njurarna i någon betydande omfattning, förväntas inte att svår nedsättning av njurfunktionen påverkar farmakokinetiken för posakonazol och någon dosjustering rekommenderas inte. Posakonazol kan inte avlägsnas via hemodialys.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

Nedsatt leverfunktion

Efter en singeldos oralt av 400 mg posakonazol oral suspension till patienter med mild (Child-Pugh klass A), måttlig (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (sex per grupp) var det genomsnittliga AUC 1,3 till 1,6 gånger högre jämfört med hos matchade kontrollindivider med normal leverfunktion. Obundna koncentrationer mättes inte och det kan inte uteslutas att exponeringen för obundet posakonazol ökar mer än den observerade 60 %-iga ökningen av totala AUC. Halveringstiden för elimination ($t_{1/2}$) var förlängd från omkring 27 timmar till ~43 timmar i respektive grupp. Dosjustering rekommenderas inte hos patienter med mild till gravt nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas på grund av risken för högre exponering i plasma.

Liknande rekommendationer gäller för posakonazol tabletter; men någon specifik studie har inte utförts med posakonazol tabletter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såsom observerats för andra azolsvampmedel sågs effekter relaterade till hämning av steroidhormonsyntesen i toxikologiska studier med upprepad dosering av posakonazol. Binjrehämmande effekter observerades i toxikologiska studier på råtta och hund vid exponeringar som motsvarade eller var högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Neuronal fosfolipidos inträffade hos hund som doserats i ≥ 3 månader vid lägre systemiska exponeringar än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Detta fynd sågs ej hos apa som doserats i ett år. I tolv månaders neurotoxikologiska studier på hund och apa observerades inga funktionella effekter på centrala eller perifera nervsystemet vid systemiska exponeringar högre än de som uppnås terapeutiskt.

Pulmonell fosfolipidos som resulterade i dilatation och obstruktion av alveolerna observerades i den 2-åriga studien på råtta. Dessa fynd tyder nödvändigtvis inte på en risk för funktionella förändringar hos människa.

Inga effekter på elektrokardiogram, inklusive QT- och QTc-intervaller, sågs i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till apa vid maximal plasmakoncentration 8,5-faldigt högre än de koncentrationer som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Ekokardiografi avslöjade inga tecken på hjärtdekompensation i en farmakologisk säkerhetsstudie med upprepad dosering till råtta vid systemisk exponering 2,1-faldigt högre än den som uppnås terapeutiskt. Ökat systoliskt och arteriellt blodtryck (upp till 29 mm Hg) sågs hos råtta och apa vid systemiska exponeringar 2,1-faldigt respektive 8,5-faldigt högre än de som uppnås vid humana terapeutiska doser.

Reproduktionsstudier och peri- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta. Vid exponeringar lägre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa orsakade posakonazol förändringar och missbildningar i skelettet, dystoki, ökad dräktighetstid, minskad medelkullstorlek och postnatal livsduglighet. Posakonazol var embryotoxiskt hos kanin vid exponeringar högre än de som uppnås vid terapeutiska doser. Såsom observerats med andra azolsvampmedel ansågs dessa effekter på reproduktionen bero på en behandlingsrelaterad effekt på steroidgenesen.

Posakonazol var inte genotoxiskt i *in vivo* och *in vitro* studier. Karcinogenicitetsstudier visade inte några speciella risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1) (typ B)
Trietylcitrat

Xylitol
Hydroxipropylcellulosa
Propylgallat
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Kroskarmellosnatrium
Natriumstearylfumarat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-bliester förpackning om 24 eller 96 enterotabletter i icke-perforerade bliester och 24x1 och 96x1 tabletter i perforerade endosbliester.

Vita ogenomskinliga PVC/PCTFE-Al-bliester förpackning om 24 eller 96 enterotabletter i icke-perforerade bliester och 24x1 och 96x1 tabletter i perforerade endosbliester.

Vit ogenomskinlig PVC/PE/PVdC-Al-bliester-24 eller 96 enterotabletter i icke-perforerade bliester och 24x1 och 96x1 tabletter i perforerade endosbliester.

HDPE-burk med polypropylen lock om 60 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.7.2020