

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Posaconazole STADA 40 mg/ml oraalisuspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg posakonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,11 g nestemäistä glukoosia ja 10 mg natriumbentsoaattia (E211) 5 millilitrassa suspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen tai kellertävä, kirsikanmakuinen oraalisuspensio.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Invasiivinen aspergilloosi potilailla, joiden sairautteen amfoterisiini B tai itrakonatsoli ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä näitä lääkkeitä.
- Fusarioosi potilailla, joilla amfoterisiini B ei tehoa tai potilailla, jotka eivät siedä amfoterisiini B:tä.
- 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.
- Suunielun kandidiaasi: ensilinjan lääkkeenä potilaille, joiden sairaus on vakava tai joiden immuunipuolustus on heikentynyt, ja joilla odotetaan olevan heikko vaste paikalliseen hoitoon.

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

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Posakonatsolia sisältävien eri lääkemuotojen vaihtokelvottomuus

Posakonatsolia on muilla kauppanimillä saatavana eri lääkemuotoina ja vahvuuksina. Tablettia ja oraalisuspensiota ei pidä käyttää vaihdellen, sillä näillä kahdella lääke muodolla on eroja annostelutiheydessä, ruoan kanssa ottamisessa ja saavutettavassa plasman lääkeainepitoisuudessa. Siksi on noudatettava kullekin lääke muodolle 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 100 mg enterotablettina ja 300 mg infuusiokonsentraattina, liuosta varten.

Posakonatsolitabletti on suositeltava lääke muoto plasman lääkeainepitoisuuksien optimoimiseksi, ja niillä saavutetaan yleensä suurempi lääkeainealtistus plasmassa kuin posakonatsolioraalisuspensiolla.

Suosittelun annos on esitetty taulukossa 1.

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

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

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Vähäiset tiedot maksan vajaatoiminnan (mukaan lukien kroonisen maksasairauden Child-Pugh-luokka C) vaikutuksista posakonatsolin farmakokinetiikkaan osoittavat lääkeainepitoisuuden suurenevan plasmassa verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, mutta tämä ei viittaa annoksen

muuttamisen tarpeellisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Varovaisuutta on syytä noudattaa mahdollisen plasman lääkeainepitoisuuden nousun vuoksi.

#### *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.

#### Antotapa

Suun kautta

Oraalisuspensiota on ravistettava hyvin ennen käyttöä (5–10 sekuntia).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö torajyvääkaloidien 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

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

#### Maksatoksisuus

Maksareaktioita (esim. lievä tai kohtalainen ALAT-, ASAT-, alkalisen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu ja/tai kliininen maksatulehdus) on raportoitu posakonatsolihoitoa 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 Posaconazole Stada -hoidon aikana, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti vakavien maksavaurioiden varalta. Potilaan hoitoon tulee kuulua maksan toiminnan seuraaminen laboratoriotestien (erityisesti maksan toimintakokeiden ja bilirubiiniarvon) avulla.

Posaconazole Stada -hoidon lopettamista on harkittava, jos kliiniset löydökset ja oireet viittaavat maksasairauteen kehittymiseen.

### Pidentynyt QTc-aika

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

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

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

### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

### Midatsolaami ja muut bentsodiatsepiinit

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

### Vinkristiinitoksisuus

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

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

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

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

### Maha-suolikanavan toimintahäiriö

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

### Posaconazole Stada sisältää glukoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 2,11 g glukoosia per 5 millilitraa suspensiota. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Voi olla haitallinen hampaille.

### Posaconazole Stada sisältää natriumia

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

Posaconazole Stada sisältää natriumbentsoaattia

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

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

Muiden lääkkeiden vaikutukset posakonatsoliin

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

*Rifabutiini*

Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa) pienensi posakonatsolin  $C_{max}$ -arvoa (maksimipitoisuutta plasmassa) 57 %:iin ja AUC-arvoa (plasman lääkeainepitoisuus-aika -käyrän alle jäävää pinta-alaa) 51 %:iin.

Posakonatsolin ja rifabutiinin ja muiden vastaavien induktorien (esim. rifampisiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Ks. jäljempänä myös posakonatsolin vaikutus rifabutiinin pitoisuuteen plasmassa.

*Efavirensi*

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

*Fosamprenaviiri*

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

*Fenytoiini*

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

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

Posakonatsolin pitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$  ja AUC) pienenevät 39 %, kun sitä annettiin yhtä aikaa simetidiinin (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa, mikä johtui mahdollisesti vähentyneen mahahaponerityksen aiheuttamasta posakonatsolin heikentyneestä imeytymisestä. Posakonatsolin ja H<sub>2</sub>-salpaajien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan.

Vastaavasti 400 mg posakonatsolin ja esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa) samanaikainen käyttö pienensi keskimääräistä  $C_{max}$ -arvoa 46 % ja AUC-arvoa 32 % verrattuna 400 mg posakonatsoliin yksinään.

Posakonatsolin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan.

#### *Ruoka*

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

#### Posakonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

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

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

#### *Torajyväalkaloidit*

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

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

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

#### *Vinka-alkaloidit*

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

#### *Rifabutiini*

Posakonatsoli suurensi rifabutiinin  $C_{\max}$ -arvoa 31 % ja AUC-arvoa 72 %. Posakonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos potilaan saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta (ks. edellä myös rifabutiinin vaikutus posakonatsolin pitoisuuteen plasmassa). Jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti, täydellisen 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 terapeuttiseen vaikutukseen. Sen vuoksi posakonatsolihoidon aikana pitää pyrkiä sirolimuusin minimipitoisuuksiin, jotka ovat lähellä tavanomaisen hoitoalueen ylärajaa, ja pitää huolellisesti seurata kliinisiä löydöksiä ja oireita, laboratorioarvoja ja kudoskoepaloja.

### *Siklosporiini*

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

### *Takrolimuusi*

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

### *HIV-proteaasi-inhibiittorit*

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

2,5-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–4,1). Posakonatsolin lisäämisen atatsanaviirihoitoon tai atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoon on havaittu suurentavan plasman bilirubiinitasoja. Retroviruslääkkeisiin, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, liittyviä haittavaikutuksia ja toksisuuden ilmaantumista on suositeltavaa seurata säännöllisesti samanaikaisen posakonatsolihoiton yhteydessä.

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

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

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

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

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

#### *Digoksiini*

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

#### *Sulfonyyliureat*

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

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

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 valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan\***

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleiset	neutropenia
	Melko harvinaiset	trombosytopenia, leukopenia, anemia, eosinofilia, lymfadenopatia, pernainfarkti
	Harvinaiset	hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, koagulopatia, verenvuoto
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	allerginen reaktio
	Harvinaiset	yliherkkyysreaktio
Umpieritys	Harvinaiset	lisämunuaisen vajaatoiminta, veren vähentynyt gonadotropiinimäärä
	Tuntematon	pseudoaldosteronismi
Aineenvaihdunta ja	Yleiset	elektrolyyttitasapainon häiriö, ruokahaluttomuus,

ravitseminen		heikentynyt ruokahalu, hypokalemia, hypomagnesemia
	Melko harvinaiset	hyperglykemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	poikkeavat unet, sekavuustila, unihäiriöt
	Harvinaiset	psykoottinen häiriö, depressio
Hermosto	Yleiset	parestesia, heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, makuhäiriö
	Melko harvinaiset	kouristukset, neuropatia, hypoestesia, vapina, afasia, unettomuus
	Harvinaiset	aivohalvaus, enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen
Silmät	Melko harvinaiset	näön hämärtyminen, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus
	Harvinaiset	kaksoiskuvat, skotooma
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinaiset	kuulon heikkeneminen
Sydän	Melko harvinaiset	pitkän QT-ajan oireyhtymä <sup>§</sup> , muutokset elektrokardiogrammissa <sup>§</sup> , sydämentykytys, bradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, takykardia
	Harvinaiset	torsade de pointes, äkkikuolema, ventrikulaarinen takykardia, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleiset	hypertensio
	Melko harvinaiset	hypotensio, vaskuliitti
	Harvinaiset	keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	yskä, nenäverenvuoto, nikotus, nenän tukkoisuus, pleurakipu, tiheä hengitys
	Harvinaiset	keuhkoverenpainetauti, interstitiaalinen pneumonia, keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	pahoinvointi
	Yleiset	oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ilmavaivat, ummetus, peräaukon ja peräsuolen vaivat
	Melko harvinaiset	haimatulehdus, vatsan pingotus, suolitulehdus, ylävatsavaivat, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, suun turvotus
	Harvinaiset	maha-suolikanavan verenvuoto, ileus
Maksa ja sappi	Yleiset	kohonneet arvot maksan toimintakokeissa (ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, bilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, GGT-arvon nousu)
	Melko harvinaiset	maksasoluvaurio, maksatulehdus, ikterus, hepatomegalia, kolestaasi, maksatoksisuus, maksan toimintahäiriö
	Harvinaiset	maksan vajaatoiminta, kolestaattinen maksatulehdus, hepatosplenomegalia, maksan aristus, asterixis
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	ihottuma, kutina
	Melko harvinaiset	suun haavaumat, alopesia, ihotulehdus, ihon punoitus, petekiat
	Harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulaihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	selkäkipu, niskakipu, lihas- ja luustokipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinin kohoaminen
	Harvinaiset	munuaisperäinen asidoosi, interstitiaalinen munuaistulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	kuukautishäiriöt
	Harvinaiset	kipu rinnassa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	kuume, voimattomuus, uupumus
	Melko harvinaiset	turvotus, kipu, vilunväreet, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, lääkeintoleranssi, hermostuneisuuden tunne, limakalvotulehdus
	Harvinaiset	kielen turvotus, kasvojen turvotus
Tutkimukset	Melko harvinaiset	muuttuneet lääkeainepitoisuudet, pienentynyt veren fosforipitoisuus, thorax-röntgenkuvan muutokset

\* Perustuvat haittavaikutuksiin, joita on havaittu oraalisuspension, enterotablettien ja infuusio-konsentraatin, 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oraalisuspension annostus oli enintään 1600 mg/vrk, haittavaikutukset eivät poikenneet pienempään annostukseen liittyneistä haittavaikutuksista.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Posakonatsoli estää lanosteroli-14 $\alpha$ -demetylaasientsyymän (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  $\leq$ 0,06 mg/l; R  $>$ 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S  $\leq$ 0,06 mg/l; R  $>$ 0,06 mg/l

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

#### Yhdistelmähoito muiden sienilääkkeiden kanssa

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

#### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan väliset yhteydet

Lääkeaineen kokonaisaltistuksen ja pienimmän estävän pitoisuuden välisen suhteen (AUC/MIC) havaittiin korreloivan kliinisen hoitotuloksen kanssa. *Aspergillus*-infektioissa kriittinen suhdeluku oli  $\sim$ 200. Jos potilaalla on *Aspergillus*-infektio, on erityisen tärkeää pyrkiä varmistamaan, että

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

### Kliiniset kokemukset

#### Tiivistelmä posakonatsolioraalisuspensiolla tehdyistä tutkimuksista

##### *Invasiivinen aspergilloosi*

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

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

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

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

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

##### *Fusarium*-lajit

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

##### *Kromoblastomykoosi/mysetooma*

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

##### *Koksidiodomykoosi*

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

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

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

Kliiniset hoitovasteet yllä mainitussa tutkimuksessa on esitetty alla taulukossa 4.

Posakonatsolin kliinisesti onnistunut hoito osoittautui samanarvoiseksi (non-inferior) flukonatsolin kanssa 14. päivänä sekä 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

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

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

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

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

Kaksi satunnaistettua, kontrolloitua 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 käänteishyljintää. 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 %]) käänteishyljintä. Keskimääräinen hoidon kesto oli posakonatsolilla 80 päivää ja flukonatsolilla 77 päivää.

Tutkimus 1899 oli satunnaistettu, yksinkertaisesti sokkoutettu (sokko arvioija) tutkimus posakonatsolioraalisuspensiolla (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattuna flukonatsolisuspensioon (400 mg kerran vuorokaudessa) tai itrakonatsolioraaliliuokseen (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) neutropeenisilla potilailla, jotka saivat sytotoksista kemoterapiaa akuuttiin myelooiseen leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään. Ensisijainen tehoon liittyvä päätetapahtuma oli todettujen/mahdollisten syvien sieni-infektioiden esiintyminen, minkä määritti riippumaton, sokkoutettu ulkopuolinen asiantuntijaraati hoitajaksolla 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- oraalisuspensio	Verrokki <sup>a</sup>	P-arvo
<b>Niiden potilaiden osuus (%), joilla on varmistettu/mahdollinen IFI</b>			
<b>Hoitajaksob</b>			

1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Ajallisesti määritelty jakso<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

tutkimuksessa tämä oli ajanjakso ensimmäisestä hoitoannoksesta viimeiseen hoitoannokseen plus 7 päivää.

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

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

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

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

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

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

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

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

d: Kaikki satunnaistetut potilaat

e: Kaikki hoidetut potilaat

Tutkimuksessa 1899 havaittiin merkittävä lasku kokonaiskuolleisuudessa posakonatsolin eduksi [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Kaplan-Meierin menetelmään perustuen todennäköisyys sille, että potilas on elossa 100 päivää satunnaistamisen jälkeen oli merkitsevästi korkeampi posakonatsolia saaneilla. Tämä etu eloonjäämisessä osoitettiin, kun analyysissä otettiin huomioon kaikki kuolinsyyt (P = 0,0354) sekä syviin sieni-infektioihin liittyvät kuolemat (P = 0,0209). Tutkimuksessa 316 kokonaiskuolleisuus oli samanlainen (POS 25 %; FLU 28 %); kuitenkin syviin sieni-infektioihin liittyviä kuolemia oli merkitsevästi vähemmän POS-ryhmässä (4/301) verrattuna FLU-ryhmään (12/299; P = 0,0413).

### Pediatriset potilaat

Kuusitoista iältään 8–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolioraalisuspensiota 800 mg/vrk syvien sieni-infektioiden hoitoa koskevassa tutkimuksessa (tutkimus 0041). Näistä 16 pediatrisesta potilaasta saatujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili näyttäisi olevan samanlainen kuin yli 18-vuotiailla potilailla.

Tämän lisäksi kaksitoista iältään 13–17-vuotiasta potilasta sai posakonatsolioraalisuspensiota 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. Tutkimuksessa (tutkimus 03579), jossa 136 neutropeenista pediatria potilasta iältään 11 kuukautta–17 vuotta sai posakonatsolioraalisuspensiota enintään 18 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, noin 50 % saavutti ennalta määritetyn tavoitteen (7. päivänä vakaan tilan keskipitoisuus [Cav] 500 ng/ml–2500 ng/ml) (ks. kohta 5.2).

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 posakonatsolióraalisuspension antamista ja posakonatsolioidon aikana (400 mg kahdesti vuorokaudessa rasvaisten aterioiden yhteydessä). QTc-aikojen (Fridericia-korjaus) keskiarvossa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Posakonatsolin imeytymisen  $t_{max}$ -mediaani on ~ 3 tuntia (ruokailleet potilaat). Posakonatsolin farmakokinetiikka on lineaarinen enintään 800 mg:n kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen, kun se otetaan runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Kokonaisaltistuksen ei havaittu enää suurenevan, kun potilaille ja terveille tutkimushenkilöille annettiin yli 800 mg:n vuorokausiannoksia. Kun annokset otettiin tyhjiin mahaan, AUC-arvo suureni yli 200 mg:n annoksia käytettäessä vähemmän kuin suorassa suhteessa annokseen. Paastonneilla terveillä tutkimushenkilöillä posakonatsolin kokonaispitoisuus suureni 2,6-kertaiseksi, kun kokonaisvuorokausiannos (800 mg) annettiin 200 mg:n annoksina neljästi vuorokaudessa, verrattuna annostukseen 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

Kun 12:lle 8–17-vuotiaalle potilaalle annettiin posakonatsolia 800 mg/vrk jaettuina annoksina syvien sieni-infektioiden hoitoon, alhaisimpien pitoisuuksien keskiarvot plasmassa olivat samalla tasolla (776 ng/ml) kuin 194:llä 18–64-vuotiaalla potilaalla (817 ng/ml). Vastaavasti profylaksiatutkimuksissa posakonatsolin keskimääräinen vakaan tilan keskipitoisuus ( $C_{av}$ ) oli kymmenellä nuorella (13–17-

vuotiaalla) verrannollinen vastaavaan aikuisilla (yli 18-vuotiailla). Tutkimuksessa, jossa 136 neutropeenista pediatria potilasta iältään 11 kuukautta–17 vuotta sai posakonatsolioraalisuspensiota enintään 18 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, noin 50 % saavutti ennalta määritetyn tavoitteen (7. päivänä vakaan tilan keskipitoisuus 500 ng/ml–2500 ng/ml). Yleensä altistus näytti olevan suurempi vanhemmilla potilailla (7–18-vuotiaat) kuin nuoremmilla (2–7-vuotiaat).

#### *Sukupuoli*

Posakonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

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

#### *Etninen tausta*

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. Suurempi plasman posakonatsolipitoisuus on todennäköisempi potilailla, joiden paino on alhainen (< 60 kg), ja heidän tilaansa on seurattava tarkoin haittatapahtumien varalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievän ja kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei havaittu vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan oraalisuspensionaan annetun kerta-annoksen jälkeen, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaneilla potilailla posakonatsolin AUC vaihteli voimakkaasti [ $> 96$  % CV (variaatiokerroin)] muihin munuaispotilaiden ryhmiin [ $< 40$  % CV] verrattuna. Koska posakonatsoli ei kuitenkaan eliminoidu merkittävässä määrin munuaisten kautta, vaikean munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan posakonatsolin farmakokinetiikkaan, eikä annoksen muuttamista suositella. Posakonatsoli ei poistu hemodialyysissä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää (Child-Pugh-luokka A), kohtalaista (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (6 potilasta per ryhmä) annettiin 400 mg:n kerta-annos posakonatsolia 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.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

Lisääntymistoimintoja ja peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla. Posakonatsoli aiheutti luustomuutoksia ja epämuodostumia, synnytyshäiriöitä, tiineysajan pitenemistä ja keskimääräisen poikuekon 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

Sitruunahappomonohydraatti  
Mononatriumsitraatti, vedetön  
Natriumbentsoaatti (E211)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Simetikoniemulsio 30 %, sisältää:

- Simetikoni
- Metyyliselluloosa
- Sorbiinihappo
- Vesi

Glyseroli  
Ksantaanikumi  
Glukoosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Kirsikka-aromi  
Puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

105 ml oraalisuspensiota pullossa (kellertävää tyypin III lasia), jossa on turvakorkki (muovinen kierrekorkki). Jokaisen pullon mukana on mittalusikka, jolla voidaan mitata 2,5 ja 5 ml:n annoksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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(T)**

34787

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.2.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Posaconazole STADA 40 mg/ml oral suspension.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg posakonazol.

#### Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,11 g flytande glukos och 10 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Vit till gulaktig oral suspension med körsbärssmak.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Posaconazole Stada oral suspension 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.
- Fusariosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Kromoblastomykosinfektion och mycetom hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot itraconazol eller med intolerans mot detta läkemedel.
- Coccidioidomykosinfektion hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B, itraconazol eller flukonazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Orofaryngeal candidiasis: Som förstahandsval till allvarligt sjuka eller immunokomprometterade patienter hos vilka topikal behandling förväntas ha otillräcklig effekt.

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

Posaconazole Stada oral suspension är också indicerat som profylaktisk behandling av invasiva svampinfektioner hos följande patienter:

- Patienter som erhåller kemoterapi för induktion av remission vid akut myeloid 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.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Ingen utbytbart mellan olika formuleringar av posakonazol

Posakonazol är tillgängligt i andra former och styrkor, men inte under detta handelsnamn. 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 100 mg enterotablett 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 behandlingstid (Se avsnitt 5.2)
Refraktära invasiva svampinfektioner (IFI)/patienter med IFI och intolerans mot förstahandsterapi	200 mg (5 ml) fyra gånger dagligen. Alternativt kan patienter som tolererar föda eller ett näringstillskott ta 400 mg (10 ml) två gånger dagligen under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott. Behandlingens längd ska grundas på den underliggande sjukdomens allvarlighetsgrad, återhämtning från immunosuppression och kliniskt svar.
Orofaryngeal candidiasis	En startdos på 200 mg (5 ml) en gång dagligen den första dagen, därefter 100 mg (2,5 ml) en gång dagligen i 13 dagar. Varje dos Posaconazole Stada ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering.
Profylax vid invasiva svampinfektioner	200 mg (5 ml) tre gånger dagligen. Varje dos Posaconazole Stada ska ges under eller omedelbart efter en måltid eller ett näringstillskott hos patienter som inte tolererar föda för att öka det orala upptaget och säkerställa adekvat exponering. Behandlingstidens längd grundas på återhämtning från neutropeni eller immunosuppression. För patienter med akut myeloid leukemi eller myelodysplastiska syndrom ska profylax med Posaconazole Stada påbörjas flera dagar innan neutropeni förväntas och fortsätta i 7 dagar efter att antalet neutrofiler överstiger 500 celler per mm <sup>3</sup> .

#### 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 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.

### Administreringssätt

För oral användning.

Den orala suspensionen måste skakas kraftigt före användning (5–10 sekunder).

## **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 reduktashämmarna 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 Posaconazole Stada till patienter med överkänslighet mot andra azoler.

### Levertoxicitet

Leverreaktioner (t.ex. milda till måttliga förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat, total bilirubin 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 rapporterades sällan.

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 Posaconazole Stada ska följas rutinemässigt avseende utveckling av mer allvarlig leverskada. Omhändertagandet av patienten ska omfatta laboratorieutvärdering av leverfunktionen (främst leverfunktionstester och bilirubin).

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

#### QTc-förlängning

Vissa azoler har förknippats med en förlängning av QTc-intervallet. Posaconazole Stada 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). Posaconazole Stada ska ges med försiktighet till patienter med proarytmiska tillstånd såsom:

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- Kardiomyopati, speciellt vid samtidig hjärtsvikt
- Sinusbradykardi
- Existerande symtomatisk arytmi
- 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), efavirenz och cimetidin

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).

#### 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 glukos

Detta läkemedel innehåller cirka 2,11 g glukos per 5 ml suspension. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukosgalaktosmalabsorption. Kan vara skadligt för tänderna.

#### Posaconazole Stada innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml suspension, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

#### Posaconazole Stada innehåller natriumbensoat (E211)

Detta läkemedel innehåller 10 mg natriumbensoat (E211) per 5 ml suspension.

### **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.

#### *H<sub>2</sub>-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Plasmakoncentrationerna av posakonazol ( $C_{max}$  och AUC) minskades med 39 % när posakonazol gavs samtidigt med cimetidin (400 mg två gånger dagligen) beroende på minskad absorption möjligen sekundärt till en minskning av magsyreproduktionen. Samtidig administrering av posakonazol med H<sub>2</sub>-receptorantagonister ska undvikas om möjligt.

På samma sätt sänkte samtidig administrering av 400 mg posakonazol med esomeprazol (40 mg dagligen) genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC med 46 % respektive 32 %, jämfört med 400 mg posakonazol ensamt.

Samtidig administrering av posakonazol med protonpumpshämmare ska undvikas om möjligt.

#### *Föda*

Absorptionen av posakonazol ökas signifikant med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### 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 iakttas 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, såvida posakonazol inte ges på ett strängt standardiserat sätt tillsammans med föda, eftersom föda har stor inverkan på exponeringen för posakonazol (se avsnitt 5.2).

### *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 hjärtransplanterade 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.

*All-trans retinoinsyra (ATRA) eller tretinoin*

Eftersom ATRA metaboliseras av leverenzymerna CYP450, särskilt CYP3A4, kan samtidig administrering med posakonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, leda till ökad exponering för tretinoin resulterande i en ökad toxicitet (särskilt hyperkalcemi). Serumkalciumnivåerna bör övervakas och vid behov bör lämpliga dosjusteringar av tretinoin övervägas under behandlingen med posakonazol och under de följande dagarna efter behandlingen.

Pediatrik 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 nyttan 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 (1,7 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen, baserad på jämviktskoncentrationen hos friska frivilliga) eller honråttor vid en dos upp till 45 mg/kg (2,2 gånger regimen med 400 mg två gånger dagligen). 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 iakttagas, 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

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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\***

Organsystem	Frekvens	Föredragen term
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	neutropeni
	Mindre vanliga	trombocytopeni, leukopeni, anemi, eosinofili, lymfadenopati, mjältinfarkt
	Sällsynta	hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk trombocytopenipurpura, pancytopeni, koagulopati, blödning
Immunsystemet	Mindre vanliga	allergisk reaktion
	Sällsynta	överkänslighetsreaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	binjureinsufficiens, minskade nivåer av gonadotropin i blodet
	Ingen känd frekvens	pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition	Vanliga	elektrolytrubbningar, anorexi, minskad aptit, hypokalemi, hypomagnesemi
	Mindre vanliga	hyperglykemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	onormala drömmar, förvirringstillstånd, sömnstörningar
	Sällsynta	psykotiska tillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	parestesi, yrsel, somnolens, huvudvärk, dysgeusi
	Mindre vanliga	konvulsioner, neuropati, hypoestesi, tremor, afasi, sömnlöshet
	Sällsynta	cerebrovaskulär händelse, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Ögon	Mindre vanliga	dimsyn, ljusskygghet, nedsatt synskärpa
	Sällsynta	diplopi, skotom
Öron och balansorgan	Sällsynta	hörselnedsättning

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Föredragen term</b>
Hjärtat	Mindre vanliga	långt QT-syndrom <sup>§</sup> , onormalt EKG <sup>§</sup> , palpitationer, bradykardi, supraventrikulära extrasystolier, takykardi
	Sällsynta	torsade de pointes, plötslig död, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	hypertension
	Mindre vanliga	hypotension, vaskulit
	Sällsynta	lungemboli, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	hosta, näsblod, hicka, nästäppa, pleuritisk smärta, takypné
	Sällsynta	pulmonär hypertension, interstitiell pneumoni, pneumonit
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående
	Vanliga	kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet, flatulens, förstoppning, anorektalt obehag
	Mindre vanliga	pankreatit, bukspänning, enterit, epigastriskt obehag, rapning, gastroesofagal refluxsjukdom, munödem
	Sällsynta	gastrointestinal blödning, ileus
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda leverfunktionstester (ökat ALAT, ökat ASAT, ökat bilirubin, ökat alkaliskt fosfatas, ökat GGT)
	Mindre vanliga	hepatocellulär skada, hepatit, gulsot, leverförstoring, kolestas, levertoxicitet, onormal leverfunktion
	Sällsynta	leversvikt, kolestatisk hepatit, hepatosplenomegali, ömhet i levern, asterixis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	utslag, klåda
	Mindre vanliga	munsår, alopeci, dermatit, erytem, petekier
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, vesikulära utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteterna
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	akut njursvikt, njursvikt, ökad nivå av kreatinin i blodet
	Sällsynta	acidosis i njurtubuli, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	menstruationsrubbnings
	Sällsynta	smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanliga	pyrexia (feber), asteni, trötthet
	Mindre vanliga	ödem, smärta, frossa, olustkänsla, obehag i bröstet, läkemedelsintolerans, nervositet, slemhinneinflammation
	Sällsynta	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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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 $\alpha$ -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 förvärvat 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.

#### 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  $\sim$ 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 och effekten av föda på absorptionen).

#### Klinisk erfarenhet

##### 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 liposomal beredning) 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 aspergillos ansågs vara behandlingsresistenta mot tidigare behandling i både posakonazolgruppen (88 %) och den externa kontrollgruppen (79 %).

Som framgår av tabell 3 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 3. Totaleffekt av posakonazol oral suspension vid slutet av behandlingen för invasiv aspergillos i jämförelse med en extern kontrollgrupp**

	Posaconazol oral suspension	Extern kontrollgrupp
Totaleffekt	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Resultat per species</b>		
Alla mykologiskt bekräftade <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)

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

<sup>1</sup> 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 arten patienter som var intoleranta mot eller hade infektioner som var behandlingsresistenta mot amfotericin B eller itraconazol, bedömdes sju patienter svara på behandlingen.

#### *Kromoblastomykos/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 kromoblastomykos 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.

#### *Behandling av azol-känslig orofaryngeal candidiasis*

En randomiserad, utvärderingsblind och kontrollerad studie fullföljdes hos hiv-infekterade patienter med azol-känslig orofaryngeal candidiasis (de flesta patienterna som studerades hade *C. albicans* isolerad vid utgångsläget). Den primära effektvariabeln var den kliniska svarsfrekvensen (definierad som utläkning eller förbättring) efter 14 dagars behandling. Patienterna behandlades med posakonazol eller flukonazol oral suspension (både posakonazol och flukonazol gavs enligt följande: 100 mg två gånger dagligen i 1 dag följt av 100 mg en gång dagligen i 13 dagar).

De kliniska svarsfrekvenserna i ovan nämnda studie visas i tabell 4 nedan.

Posakonazol visade sig inte vara sämre än flukonazol avseende den kliniska svarsfrekvensen dag 14 liksom 4 veckor efter avslutad behandling.

**Tabell 4. Kliniska svarsfrekvenser vid orofaryngeal candidiasis**

Endpoint	Posakonazole	Fluconazol
Klinisk svarsfrekvens dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk svarsfrekvens 4 veckor efter avslutad behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk svarsfrekvens definierades som det antal fall som svarade kliniskt (utläkning eller förbättring) delat med det totala antalet fall som uppfyllde kraven för analys.

#### *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 behandlingens längden var 29 dagar för posakonazol och 25 dagar för flukonazol/itraconazol.

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 <sup>a</sup>	P-värde
<b>Andel (%) av patienter med påvisade/sannolika IFI</b>			
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fast behandlingsperiod<sup>f</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; 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 <sup>a</sup>
<b>Andel (%) av patienter med påvisad/ sannolikt aspergillos</b>		
<b>Aktiv behandlingsperiod<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fast behandlingsperiod<sup>f</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; 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 IFIrelaterad död var emellertid signifikant lägre i POS-gruppen (4/301) jämfört med FLUgruppen (12/299;  $p=0,0413$ ).

### Pediatrik population

Sexton barn i åldern 8–17 år behandlades med posakonazol oral suspension 800 mg/dag i en studie avseende invasiva svampinfektioner (Studie 0041). Baserat på tillgängliga data för dessa 16 barn verkar säkerhetsprofilen vara jämförbar med den hos patienter  $\geq 18$  år.

Därutöver erhöll tolv barn i åldern 13–17 år posakonazol oral suspension 600 mg/dag som profylax mot invasiva svampinfektioner (Studierna 316 och 1899). Säkerhetsprofilen hos dessa barn  $< 18$  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  $\geq 18$  år. I en studie (Studie 03579) behandlades 136 neutropena barn i åldern 11 månader-17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträvade koncentrationen (Dag 7 Cav mellan 500 ng/ml-2 500 ng/ml) (se avsnitt 5.2).

Säkerhet och effekt hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

### Utvärdering av elektrokardiogram

Multipla, tidsmatchade EKG:n 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**

### Absorption

Posakonazol absorberas med ett medianvärde av  $t_{max}$  på 3 timmar (patienterna hade intagit föda). Posakonazols farmakokinetik är linjär efter enkel och flerdosadministrering av upp till 800 mg taget i samband med en fettrik måltid. Inga andra ökningarna i exponering sågs när doser över 800 mg dagligen gavs till patienter eller friska frivilliga. I fastande tillstånd ökade AUC proportionellt mindre vid doser över 200 mg. Hos friska frivilliga i fastande tillstånd, då den totala dagliga dosen (800 mg) delades till 200 mg fyra gånger dagligen jämfört med 400 mg två gånger dagligen, ökade posakonazolexponeringen 2,6 gånger.

### Effekt av föda på oral absorption hos friska frivilliga

Absorptionen av posakonazol ökade signifikant när posakonazol 400 mg (en gång dagligen) gavs under och omedelbart efter intag av en fettrik måltid (~ 50 gram fett) jämfört med om det gavs före måltid,  $C_{max}$  och AUC steg med omkring 330 % respektive 360 %. AUC för posakonazol är 4 gånger högre när det ges tillsammans med en fettrik måltid (~ 50 gram fett) och omkring 2,6 gånger högre när det ges under en fettfattig måltid eller med ett näringstillskott (14 gram fett) jämfört med fastande tillstånd (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Distribution

Posakonazol absorberas och utsöndras långsamt med en stor skenbar distributionsvolym (1774 liter) och 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 utsöndras långsamt med en genomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 35 timmar (variationsvidd 20 till 66 timmar). Efter administrering av  $^{14}\text{C}$ -posakonazol, återfanns radioaktiviteten huvudsakligen i feces (77 % av den radioaktivt märkta dosen) med moderssubstans 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 moderssubstansen). Steady-state uppnås efter 7 till 10 dagar vid upprepad dosering.

#### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

##### *Barn (<18 år)*

Efter administrering av 800 mg posakonazol per dag i delade doser för behandling av invasiva svampinfektioner, var den genomsnittliga dalkoncentrationen i plasma hos 12 barn i åldern 8–17 år (776 ng/ml) jämförbar med koncentrationerna hos 194 patienter i åldern 18–64 år (817 ng/ml). Likaså var den genomsnittliga koncentrationen steady-state av posakonazol ( $C_{av}$ ) i profylaxstudier jämförbar hos tio barn (13–17 år) med  $C_{av}$  hos vuxna ( $\geq 18$  år). I en studie behandlades 136 neutropena barn i åldern 11 månader–17 år med posakonazol oral suspension i doser upp till 18 mg/kg/dag uppdelat på tre dostillfällen. Cirka 50 % nådde den förspecificerade, eftersträvade koncentrationen (Dag 7  $C_{av}$  mellan 500 ng/ml–2 500 ng/ml). Generellt tenderade exponeringar att vara högre hos de äldre patienterna (7 till <18 år) än hos de yngre patienterna (2 till <7 år).

##### *Kön*

Posakonazols farmakokinetik är jämförbar hos män och kvinnor.

##### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

En ökning av  $C_{max}$  (26 %) och AUC (29 %) sågs hos äldre personer (24 personer >65 år) jämfört med yngre personer (24 personer 18–45 år). Säkerhetsprofilen för posakonazol i kliniska effektstudier var emellertid jämförbar för unga och gamla patienter.

##### *Etnicitet*

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 av posakonazol. Det är därför rekommenderat med noggrann uppföljning med avseende på utveckling av svampinfektioner hos patienter som väger mer än 120 kg. Patienter med låg kroppsvikt (<60 kg) är mer benägna att uppnå högre plasmakoncentrationer av posakonazol och bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Efter singeldosadministrering av posakonazol oral suspension sågs vid mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen ( $n=18$   $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ingen effekt på farmakokinetiken för posakonazol. Därför krävs ingen dosjustering. Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

#### *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.

### **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  $\geq 3$  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 systemiska koncentrationer 4,6-faldigt högre än de 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 1,4-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 1,4-faldigt respektive 4,6-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**

Citronsyramonohydrat  
Vattenfri mononatriumcitrat  
Natriumbensoat (E211)  
Natriumlaurilsulfat  
Simetikonemulsion 30 %, innehållande:

- Simetikon
- Metylcellulosa
- Sorbinsyra
- Vatten

Glycerol  
Polysorbat 80  
Xantangummi  
Glukos  
Titandioxid (E171)  
Körsbärsmak  
Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad förpackning: 3 år.  
Efter första öppnandet av förpackningen: 30 dagar.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Barnstensfärgat glas (typ III) flaska med barnskyddande lock (plast, skruvförslutning) innehållande 105 ml oral suspension. En doseringssked med två måttangivelser: 2,5 ml och 5 ml doser är med i varje flaska.

## **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**

34787

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.2.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.4.2022