

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral suspension indeholder 40 mg posaconazol.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,75 g glucose pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder op til 5,2 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder 11,4 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Dette lægemiddel indeholder op til 0,114 mg benzoesyre (E210) pr. 5 ml suspension.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Hvid til råhvid letflydende suspension

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Posaconazole AHCL oral suspension er indiceret til behandling af følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Invasiv aspergillose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B eller itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Fusariose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for amphotericin B;
- Chromoblastomykose og mycetoma hos patienter med sygdom, hvor behandling med itraconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for itraconazol;
- Coccidioidomykose hos patienter med sygdom, hvor behandling med amphotericin B, itraconazol eller fluconazol har været utilstrækkelig, eller hos patienter med intolerans over for disse lægemidler;
- Oropharyngeal candidiasis: som first-line behandling hos patienter, der har alvorlig sygdom eller har nedsat immunforsvar, hos hvem respons på lokal behandling forventes at være dårlig.

Utilstrækkelig behandling defineres som progression af en infektion eller mangel på bedring efter mindst 7 dages terapeutiske doser af effektiv behandling med antimykotika.

Posaconazole AHCL oral suspension er også indiceret til forebyggelse af invasive svampeinfektioner hos følgende patienter:

- Patienter, der får kemoterapi til remissionsinduktion for akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastiske syndromer (MDS), der forventes at resultere i langvarig neutropeni og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner;
- Modtagere af hematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), der gennemgår en høj-dosis immunsuppressiv behandling for *graft versus host*-sygdom og som har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af svampeinfektioner eller i den understøttende behandling af høj-risiko patienter, for hvem posaconazol er indiceret som profylakse.

Posaconazole AHCL oral suspension og posaconazol-tabletter eller posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension er ikke indbyrdes ombyttelige.

Posaconazol oral suspension er kun indiceret til den voksne population (≥ 18 år).

Den orale suspension er ikke indbyrdes ombyttelig med enten tabletten eller enteropulver og solvens til oral suspension på grund af forskelle i doseringshyppighed, administration sammen med mad og opnået lægemiddelkoncentration i plasma. Følg derfor de specifikke doseringsanbefalinger for hver formulering.

Dosering

Posaconazol findes også som 100 mg gastroresistente tabletter, 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 300 mg enteropulver og solvens til oral suspension. Posaconazol-tabletter giver generelt højere lægemiddeleksponering i plasma end posaconazol oral suspension både efter et måltid og i fastende tilstand. Derfor er tabletterne den foretrukne formulering frem for den orale suspension til optimering af plasmakoncentrationer.

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet dosering til voksne efter indikation

Indikation	Dosis og varighed af behandling (Se pkt. 5.2)
Refraktære invasive svampeinfektioner (IFI)/patienter med IFI som er intolerante over for førstevalgsbehandling	200 mg (5 ml) fire gange dagligt. Alternativt kan patienter, der tåler mad eller ernæringstilskud, tage 400 mg (10 ml) to gange dagligt sammen med eller umiddelbart efter et måltid eller et ernæringstilskud. Behandlingens varighed afhænger af sværhedsgraden af den grundliggende sygdom, bedring efter immunsuppression og klinisk respons.
Oropharyngeal candidiasis	Initialdosis á 200 mg (5 ml) en gang dagligt den første dag, herefter 100 mg (2,5 ml) en gang dagligt i 13 dage. Hver Posaconazole AHCL dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse.
Forebyggelse af invasive svampeinfektioner	200 mg (5 ml) tre gange dagligt. Hver Posaconazole AHCL dosis bør gives sammen med eller umiddelbart efter et måltid, eller et ernæringstilskud hos patienter, som ikke kan tåle fødeindtagelse, for at øge den orale absorption og for at sikre tilstrækkelig optagelse. Behandlingens varighed afhænger af bedring efter neutropeni eller immunsuppression. For patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom, bør forebyggelse med Posaconazole AHCL påbegyndes flere dage før den forventede optræden af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter det neutrofile antal stiger til over 500 celler per mm^3 .

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for posaconazol formodes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion, og der anbefales ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data vedrørende indvirkningen af nedsat leverfunktion (inklusive Child-Pugh C klassificering af kronisk leversygdom) på farmakokinetikken for posaconazol viser en stigning i eksponeringen i plasma sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion, men tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at udvise forsigtighed pga. muligheden for højere plasmaeksponering.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af posaconazol oral suspension er ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. To andre orale formuleringer, posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension og posaconazol-tabletter, er tilgængelige for den pædiatriske population.

Administration

Til oral anvendelse.

Den orale suspension skal rystes godt før anvendelse. Flasker, der viser nogen synlig sedimentering, skal omrystes kraftigt i mindst 10 sekunder.

Andre formuleringer indeholdende posaconazol er tilgængelige til brug ved primær behandling af invasiv aspergillose.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Samtidig administration med sekalealkaloider (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin, da dette kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler med forlænget QTc og sjældne forekomster af *torsades de pointes* til følge (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin, lovastatin og atorvastatin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax under initierings- og dosistitreringsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der findes ingen data om krydsallergi mellem posaconazol og andre antimykotiske azolderivater. Der bør udvises forsigtighed, når posaconazol ordineres til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Levertoksicitet

Der er rapporteret hepatiske reaktioner (f.eks. lette til moderate forhøjelser af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og total bilirubin og/eller klinisk hepatitis) under behandling med posaconazol. Forhøjede leverfunktionsværdier var generelt reversible ved afbrydelse af behandlingen, og i nogle tilfælde normaliseredes disse værdier uden afbrydelse af behandling. Mere alvorlige hepatiske reaktioner med letalt udfald er sjældent set.

Posaconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion grundet begrænset klinisk erfaring og muligheden for, at posaconazols plasmaniveau kan være højere hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionstest skal vurderes i starten af og i løbet af behandlingen med posaconazol. Patienter, som får anormale leverfunktionsværdier under behandling med posaconazole, skal rutinemæssigt monitoreres for at undgå udvikling af mere alvorlig leverskade. Patientbehandlingen bør omfatte laboratiemæssig evaluering af leverfunktionen (især leverfunktionstest og bilirubin). Hvis der er kliniske tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, bør seponering af posaconazole overvejes.

QTc-forlængelse

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Posaconazole må ikke administreres sammen med lægemidler, som er substrater for CYP3A4, og som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Posaconazole bør administreres med forsigtighed til patienter med proarytmiske tilstande såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse
- Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (ud over dem, der er nævnt under pkt. 4.3).

Elektrolytforstyrrelser, især dem som er forbundet med kalium-, magnesium- eller calciumniveauer, bør monitoreres og korrigeres efter behov før og under behandling med posaconazol.

Lægemiddelinteraktioner

Posaconazol er en hæmmer af CYP3A4 og bør kun anvendes under særlige omstændigheder ved behandling med andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Midazolam og andre benzodiazepiner

Som følge af risikoen for forlænget sedering og mulig respirationsdepression bør samtidig administration af posaconazol og benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam), kun overvejes, hvis det er absolut nødvendigt. Dosisjustering af benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4, bør overvejes (se pkt. 4.5).

Vincristin-toksicitet

Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, inklusive krampeanfald, perifer neuropati, syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon og paralytisk ileus. Azol-antimykotika, inklusive posaconazol, bør kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika (se pkt. 4.5).

Venetoclax-toksicitet

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, inklusive posaconazol, med CYP3A4-substratet venetoclax kan øge toksiciteten af venetoclax, herunder risikoen for tumorlysesyndrom (TLS) og neutropeni (se pkt. 4.3 og 4.5). Se SmPC for venetoclax for detaljeret vejledning.

Rifamycin antibakterielle midler (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, visse antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon), efavirenz og cimetidin

Koncentrationen af posaconazol kan være betydeligt nedsat ved kombination. Samtidig behandling med posaconazol bør derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Lysfølsomhedsreaktion

Posaconazol kan medføre øget risiko for lysfølsomhedsreaktion. Patienter skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden tilstrækkelig solbeskyttelse såsom beskyttende tøj og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) under behandlingen.

Gastrointestinal dysfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for patienter med alvorlig gastrointestinal dysfunktion (såsom alvorlig diarré). Patienter, der har alvorlig diarré eller kaster op, bør følges nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Hjælpestoffer

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder op til 5,2 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

Natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 11,4 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Benzoesyre

Dette lægemiddel indeholder op til 0,114 mg benzoesyre (E210) pr. 5 ml suspension.

Glucose

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,75 g glucose per 5 ml suspension. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på posaconazol

Posaconazol metaboliseres via UDP-glukuronidering (fase 2 enzymer) og er et substrat for p-glykoprotein (P-gp) efflux *in vitro*. Hæmmere (f.eks. verapamil, ciclosporin, quinidin, clarithromycin, erythromycin osv.) eller induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, visse antiepileptika osv.) af disse eliminationsveje kan således henholdsvis forhøje eller nedsætte plasmakonzentrationerne af posaconazol.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (en CYP450-induktor) kan nedsætte plasmakonzentrationen af posaconazol. Samtidig anvendelse af posaconazol og flucloxacillin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Rifabutin

Rifabutin (300 mg en gang dagligt) nedsatte C_{max} (maksimal plasmakonzentration) og AUC (arealet under kurven for plasmakonzentration som funktion af tiden) for posaconazol til henholdsvis 57 % og 51 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin og lignende induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen. Se også nedenfor vedrørende virkningen af posaconazol på plasmaniveauer af rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg en gang dagligt) nedsatte C_{max} og AUC på posaconazol med henholdsvis 45 % og 50 %. Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

Fosamprenavir

Kombination af fosamprenavir og posaconazol kan medføre lavere plasmakonzentration af posaconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, tilrådes nøje monitorering for tilbagevendende svampeinfektionen. Gentagne doser af fosamprenavir (700 mg to gange dagligt i 10 dage) nedsatte C_{max} og AUC for posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt på dag 1, 200 mg to gange dagligt på dag 2, derefter 400 mg to gange dagligt i 8 dage) med henholdsvis 21 % og 23 %. Posaconazols indvirkning på niveauet af fosamprenavir, når fosamprenavir gives sammen med ritonavir, er ikke kendt.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg en gang dagligt) nedsatte C_{max} og AUC for posaconazol med henholdsvis 41 % og 50 %. Samtidig administration af posaconazol og phenytoin og lignende induktorer (f.eks.

carbamazepin, phenobarbital, primidon) bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.

H₂-receptorantagonister og protonpump hæmmere

Posaconazolplasmakonzentrationer ($C_{\max}$ og AUC) reduceredes med 39 %, da posaconazol blev administreret samtidig med cimetidin (400 mg 2 gange dagligt) på grund af reduceret absorption, som muligvis var sekundær til reduktion af mavesyreproduktionen. Samtidig administration af posaconazol og H₂-receptorantagonister bør om muligt undgås. Ligeledes nedsatte administration af 400 mg posaconazol med esomeprazol (40 mg dagligt) middel $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 46 % og 32 % sammenlignet med dosering med 400 mg posaconazol alene. Samtidig administration af posaconazol og protonpump hæmmere bør om muligt undgås.

Føde

Føde forøger signifikant absorptionen af posaconazol (se pkt. 4.2 og 5.2).

Virkning af posaconazol på andre lægemidler

Posaconazol er en potent hæmmer af CYP3A4. Samtidig indtagelse af posaconazol med CYP3A4-substrater kan resultere i en stor stigning i eksponering for CYP3A4-substrater som eksemplificeret nedenfor ved virkningen på tacrolimus, sirolimus, atazanavir og midazolam. Forsigtighed bør udvises under samtidig administration af posaconazol og CYP3A4-substrater administreret intravenøst, og der kan være behov for at dosis af CYP3A4-substratet reduceres. Hvis posaconazol anvendes sammen med CYP3A4-substrater, som administreres oralt, og for hvilke en stigning i plasmakonzentrationerne kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, bør plasmakonzentrationerne af CYP3A4-substrat og/eller bivirkninger følges nøje, og dosis justeres efter behov. Adskillige af interaktionsstudierne blev udført med raske frivillige forsøgspersoner, hos hvem der forekommer en højere eksponering for posaconazol sammenlignet med patienter, der fik den samme dosis. Virkningen af posaconazol på CYP3A4-substrater hos patienter kan være noget lavere end den observeret hos raske frivillige, og den forventes at variere mellem patienter som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienterne. Virkningen af samtidig administration af posaconazol på plasmaniveauer for CYP3A4-substrat kan også variere hos den enkelte patient, medmindre posaconazol administreres på en strengt standardiseret måde sammen med føde på grund af den store virkning af føde på posaconazol-eksponering (se pkt. 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin og quinidin (CYP3A4-substrater)

Samtidig administration af posaconazol og terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin eller quinidin er kontraindiceret. Samtidig administration kan resultere i forhøjede plasmakonzentrationer af disse lægemidler, som kan medføre QTc-forlængelse og sjældne forekomster af *torsades de pointes* (se pkt. 4.3).

Sekalealkaloider

Posaconazol kan øge plasmakonzentrationer af sekalealkaloider (ergotamin og dihydroergotamin), som kan medføre ergotisme. Samtidig administration af posaconazol og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reductasehæmmere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. simvastatin, lovastatin og atorvastatin)

Posaconazol kan øge plasmaniveauerne af HMG-CoA reductasehæmmere, som metaboliseres af CYP3A4, betydeligt. Behandling med disse HMG-CoA reductasehæmmere bør seponeres under behandling med posaconazol, da forhøjede niveauer har været forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Vinkaalkaloider

De fleste vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) er substrater af CYP3A4. Samtidig administration af azol-antimykotika, inklusive posaconazol, og vincristin er blevet associeret med alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Posaconazol kan øge plasmakonzentrationen af vinkaalkaloider, hvilket kan føre til neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger. Derfor bør azol-antimykotika, inklusive posaconazol, kun anvendes til patienter, der får vinkaalkaloider, inklusive vincristin, og som ikke har andre muligheder for behandling med antimykotika.

Rifabutin

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for rifabutin med henholdsvis 31 % og 72 %. Samtidig administration af posaconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen (se også ovenfor vedrørende virkningen af rifabutin på plasmaniveauer af posaconazol). Hvis disse lægemidler administreres samtidigt, anbefales omhyggelig monitorering af fuldstændig blodtælling og bivirkninger relateret til forhøjede niveauer af rifabutin (f.eks. uveitis).

Sirolimus

Gentagen administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt i 16 dage) øgede $C_{\max}$ og AUC for sirolimus (2 mg enkelt dosis) med henholdsvis et gennemsnit på 6,7 gange og 8,9 gange (interval 3,1 til 17,5 gange) hos raske forsøgspersoner. Indvirkningen af posaconazol på sirolimus hos patienter er ukendt, men forventes at være varierende som følge af den varierende eksponering for posaconazol hos patienter. Samtidig administration af posaconazol og sirolimus anbefales ikke og bør undgås, når det er muligt. Såfremt det vurderes, at samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det, at dosis af sirolimus reduceres væsentligt ved initiering af behandling med posaconazol, og at der bør ske meget hyppige målinger af dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod. Koncentrationer af sirolimus bør måles ved initiering af behandling, under samtidig administration og ved seponering af behandling med posaconazol. Dosis af sirolimus justeres i overensstemmelse hermed. Det bør bemærkes, at forholdet mellem dalkoncentrationen af sirolimus og AUC ændres ved samtidig administration af posaconazol. Som resultat heraf kan dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger inden for det sædvanlige terapeutiske indeks, resultere i subterapeutiske niveauer.

Dalkoncentrationer af sirolimus, der ligger i den øvre del af det sædvanlige terapeutiske indeks, bør derfor tilstræbes, og der bør rettes særlig opmærksomhed mod kliniske tegn og symptomer, laboratorieparametre og vævsbiopsier.

Ciclosporin

Posaconazol oral suspension 200 mg en gang dagligt øgede koncentrationerne af ciclosporin hos hjertetransplanterede patienter på stabil dosis af ciclosporin, hvilket medførte behov for dosisnedsættelser. I kliniske effektstudier blev der rapporteret tilfælde af stigning i ciclosporinniveauer med alvorlige bivirkninger til følge, inklusive nefrotoksicitet samt et letalt tilfælde af leukoencephalopati. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får ciclosporin, bør dosis af ciclosporin nedsættes (f.eks. til omkring tre fjerdedele af den aktuelle dosis). Niveaulet af ciclosporin i blodet bør derefter følges omhyggeligt under samtidig administration og efter afbrydelse af behandling med posaconazol, og dosis af ciclosporin bør om nødvendigt justeres.

Tacrolimus

Posaconazol øgede $C_{\max}$ og AUC for tacrolimus (0,05 mg/kg kropsvægt som enkeltdosis) med henholdsvis 121 % og 358 %. I kliniske effektstudier blev der rapporteret klinisk signifikante interaktioner, som resulterede i hospitalsindlæggelse og/eller afbrydelse af behandling med posaconazol. Når behandling med posaconazol initieres hos patienter, der allerede får tacrolimus, bør dosis af tacrolimus nedsættes (f.eks. til ca. en tredjedel af den aktuelle dosis). Derefter bør blodniveauer af tacrolimus monitoreres omhyggeligt under samtidig administration, og ved seponering af posaconazol, og doseringen af tacrolimus bør justeres som nødvendigt.

Hiv-proteasehæmmere

Da hiv-proteasehæmmere er CYP3A4-substrater forventes det, at posaconazol vil øge plasmaniveauer af disse antiretrovirale midler. Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir (300 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 2,6 gange og 3,7 gange (interval 1,2 til 26 gange). Efter samtidig administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt) og atazanavir og ritonavir (300/100 mg en gang dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner øgedes $C_{\max}$ og AUC for atazanavir med et gennemsnit på henholdsvis 1,5 gange og 2,5 gange (interval 0,9 til 4,1 gange). Tilføjelsen af posaconazol til behandling med atazanavir eller med atazanavir plus ritonavir blev associeret med forhøjede bilirubinniveauer i plasma. Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til antiretrovirale midler, der er CYP3A4-substrater, ved administration samtidig med posaconazol.

Midazolam og andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A4

I et studie med raske frivillige øgede posaconazol oral suspension (200 mg en gang dagligt i 10 dage) eksponeringen (AUC) for intravenøst midazolam (0,05 mg/kg) med 83 %. I et andet studie med raske frivillige øgede gentagen administration af posaconazol oral suspension (200 mg to gange dagligt i 7 dage) C_{max} og AUC for intravenøst midazolam (0,4 mg enkelt dosis) med et gennemsnit på henholdsvis 1,3 og 4,6 gange (interval 1,7 til 6,4 gange); posaconazol oral suspension 400 mg to gange dagligt i 7 dage øgede intravenøst midazolam C_{max} og AUC med henholdsvis 1,6 og 6,2 gange (interval 1,6 til 7,6 gange). Begge doser af posaconazol øgede C_{max} og AUC for oralt midazolam (2 mg enkelt oral dosis) med henholdsvis 2,2 og 4,5 gange. Posaconazol oral suspension (200 mg eller 400 mg) forlængede ydermere middelterminalhalveringstiden af midazolam fra omkring 3-4 timer til 8-10 timer under samtidig administration.

Som følge af risikoen for forlænget sedering, anbefales det at dosisjustering bør overvejes, når posaconazol gives samtidig med et hvilket som helst benzodiazepin, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) (se pkt. 4.4).

Calciumantagonister metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger og toksicitet relateret til calciumantagonister ved administration sammen med posaconazol. Dosisjustering af calciumantagonister kan være nødvendigt.

Digoxin

Administration af andre azoler har været associeret med stigning i digoxinniveauer. Derfor kan posaconazol øge plasmakoncentrationen af digoxin så det er nødvendigt at monitorere digoxinniveauerne ved påbegyndelse eller seponering af behandling med posaconazol.

Sulfonylurinstoffer

Glucosekoncentrationerne faldt hos nogle raske forsøgspersoner, da glipizid blev administreret samtidig med posaconazol. Monitorering af glucosekoncentrationer hos diabetespatienter anbefales.

Hel-trans-retinsyre (ATRA) eller tretinoin

Da ATRA metaboliseres af CYP450-enzymen i leveren, især CYP3A4, kan samtidig administration af posaconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, medføre øget eksponering for tretinoin, og dermed føre til øget toksicitet (navnlig hyperkalcæmi). Kalciumniveauet i serum bør monitoreres, og om nødvendigt bør passende dosisjustering af tretinoin overvejes under behandlingen med posaconazol og i dagene efter behandling.

Venetoclax

Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgedes C_{max} af venetoclax til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange samt AUC til henholdsvis 1,9 gange og 2,4 gange ved samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A-hæmmer, og venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Se SmPC for venetoclax.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af posaconazol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen. Posaconazol må ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Posaconazol udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Udskillelsen af posaconazol i human

mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved påbegyndelse af behandling med posaconazol.

Fertilitet

Posaconazol havde ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved doser på op til 180 mg/kg (1,7 gange 400 mg to gange dagligt baseret på plasmakoncentrationer ved *steady-state* hos raske frivillige) eller hunrotter ved en dosis på op til 45 mg/kg (2,2 gange 400 mg to gange dagligt). Der er ingen klinisk erfaring som vurderer posaconazols indflydelse på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da visse bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed osv.), som potentielt kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, er set ved anvendelse af posconazol, skal der udvises forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af posaconazol oral suspension er vurderet hos > 2.400 patienter og frivillige raske forsøgspersoner i kliniske studier og på baggrund af erfaring efter markedsføring. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarré, pyreksi og øget bilirubinniveau.

Bivirkningstabell

Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne anført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger, som indberettet i kliniske studier og/eller efter markedsføring, anført efter systemorganklasse og hyppighed*

Blod og lymfesystem _	
Blod og lymfesystem	
Almindelig	Neutropeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni, anæmi, eosinofili, lymfadenopati, miltinfarkt
Sjælden	Hæmolytisk uræmisk syndrom, thrombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, koagulopati, blødning
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Allergisk reaktion
Sjælden	Overfølsomhedsreaktion
Det endokrine system	
Sjælden	Adrenal insufficiens, nedsat blod gonadotropin, pseudoaldosteronisme
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Elektrolytforstyrrelser, anoreksi, nedsat appetit, hypokalæmi, hypomagnesiæmi
Ikke almindelig	Hyperglykæmi, hypoglykæmi
Psykkiske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Unormale drømme, konfus tilstand, søvnforstyrrelser
Sjælden	Psykotiske tilstande, depression
Nervesystemet	
Almindelig	Parestesi, svimmelhed, døsighed, hovedpine, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, neuropati, hypoesthesi, tremor, afasi, insomni
Sjælden	Hjerneblødning, encefalopati, perifer neuropati, synkope
Øjne	

Ikke almindelig	Sløret syn, fotofobi, nedsat synsstyrke
Sjælden	Dobbeltsyn, scotoma
Øre og labyrint	
Sjælden	Forringet hørelse
Hjerte	
Ikke almindelig	Langt QT-syndrom [§] , unormalt elektrokardiogram [§] , palpitationer, bradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, takykardi
Sjælden	<i>Torsades de pointes</i> , pludselig død, ventrikulær takykardi, hjertestop/respirationsstop, nedsat hjertefunktion, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Hypotension, vaskulitis
Sjælden	Pulmonal emboli, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Hoste, næseblod, hikke, tilstoppet næse, pleurale smerter, hurtig vejrtrækning
Sjælden	Pulmonal hypertension, interstitiel pneumoni, pneumonitis
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed, flatulens, obstipation, anorektale gener
Ikke almindelig	Pankreatitis, oppustethed, enteritis, epigastriske gener, opstød, gastroøsofageal reflukssygdom, ødem i munden
Sjælden	Blødning i mave/tarm, ileus
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjede leverfunktionstest (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet bilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet GGT)
Ikke almindelig	Hepatocellulær ødelæggelse, hepatitis, gulsot, hepatomegali, kolestase, levertoksicitet, unormal leverfunktion
Sjælden	Nedsat leverfunktion, kolestatisk hepatitis, hepatosplenomegali, leverømhed, asterixis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt, pruritis
Ikke almindelig	Mundsår, alopeci, dermatitis, erytem, petekkier
Sjælden	Stevens Johnsons-syndrom, vesikulært udslæt
Ikke kendt	Lysfølsomhedsreaktion [§]
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Rygsmarter, nakkesmerter, muskuloskeletale smerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt, nyresvigt, forhøjet kreatininkoncentration i blodet
Sjælden	Renal tubulær acidose, interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Menstruationsforstyrrelser
Sjælden	Brystmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Pyreksi (feber), asteni, træthed
Ikke almindelig	Ødem, smerte, kuldegysninger, utilpashed, ubehag i brystet, lægemiddelloverfølsomhed, rastløshed, slimhindebetændelse
Sjælden	Tungeødem, ansigtsødem
Undersøgelser	

Ikke almindelig	Ændret lægemiddelkoncentration, nedsat fosforkoncentration i blodet, unormal røntgen af thorax
-----------------	--

* Baseret på bivirkninger, som blev observeret med den orale suspension, gastroresistente tabletter, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og enteropulver og solvens til oral suspension.

§ Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

Efter markedsføring af posaconazol oral suspension er der set alvorlige hepatiske skader med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier havde patienter, som fik posaconazol oral suspension i doser op til 1.600 mg/dag, ikke oplevet andre bivirkninger end dem, der blev observeret hos patienter på lavere doser. Uforsætlig overdosering sås hos en patient, som tog posaconazol oral suspension 1.200 mg to gange dagligt i 3 dage. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af investigator.

Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der er ingen særlig behandling tilgængelig i tilfælde af overdosering med posaconazol. Understøttende behandling bør overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, Triazol- og tetrazolderivater , ATC-kode: J02AC04.

Virkningsmekanisme

Posaconazol hæmmer enzymet lanosterol 14 α -demetylase (CYP51), som katalyserer et essentielt trin i ergosterolbiosyntesen.

Mikrobiologi

Det er blevet påvist *in vitro*, at posaconazol har virkning på følgende mikroorganismer: *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida*-arter (*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*, og arter af *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*. De mikrobiologiske data antyder, at posaconazol er aktiv mod *Rhizomucor*, *Mucor* og *Rhizopus*; de aktuelle kliniske data er imidlertid for begrænsede til at vurdere virkningen af posaconazol over for disse sygdomsfremkaldende arter.

Følgende *in vitro*-data er tilgængelige, men deres kliniske betydning er ikke kendt. I et overvågningsstudie af > 3.000 kliniske skimmelisolater fra 2010-2018 udviste 90 % af non-*Aspergillus* svampene følgende mindste hæmmende koncentration (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n=15) 0,5 mg/l og *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

Resistens

Kliniske isolater med nedsat følsomhed for posaconazol er set. Hovedvirkningsmekanismen ved resistensudvikling er substitutioner i target-proteinet CYP51.

Epidemiologiske cut-off (ECOFF) -værdier for *Aspergillus*-arter.

ECOFF-værdierne for posaconazol, som adskiller vildtype-populationen fra isolater med erhvervet resistens, er blevet bestemt vha. EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)-metoden.

EUCAST ECOFF-værdier:

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

Der er for tiden utilstrækkelige data til at fastsætte kliniske grænseværdier for *Aspergillus*-arter. ECOFF-værdierne er ikke sidestillet med de kliniske grænseværdier.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for posaconazol og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Kombination med andre antimykotika

Kombinationsbehandling med antimykotika skulle ikke nedsætte virkningen af hverken posaconazol eller de andre lægemidler. Der foreligger imidlertid endnu ikke klinisk bevis for, at kombinationsbehandling vil føre til øget virkning.

Farmakokinetiske/ Farmakodynamiske relationer

Der er fundet korrelation imellem den totale eksponering af lægemiddel divideret med MIC (AUC/MIC) og den kliniske virkning. Det kritiske forhold for patienter med *Aspergillus* infektioner var ~ 200. Det er især vigtigt at forsøge at opnå maksimale plasmaniveauer hos patienter inficeret med *Aspergillus* (se pkt. 4.2 og 5.2 doseringsvejledning og virkning af føde på absorption).

Klinisk erfaring

Sammendrag af studier med posaconazol oral suspension

Invasiv aspergillose

I et ikke-sammenlignende klinisk studie blev posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser vurderet som behandling af invasiv aspergillose hos patienter, som var sygdomsrefraktære over for behandling med amphotericin B (inklusive liposomformuleringer) eller itraconazol eller hos patienter, der havde intolerans over for disse lægemidler (studie 0041). De kliniske resultater blev sammenlignet med resultater fra en ekstern kontrolgruppe udledt fra en retrospektiv gennemgang af medicinske journaler. Den eksterne kontrolgruppe bestod af 86 patienter behandlet med tilgængelig terapi (som ovennævnt) på omtrent samme tidspunkt og på de samme afdelinger, som patienterne behandlet med posaconazol. De fleste tilfælde af aspergillose blev vurderet som værende refraktære over for tidligere terapi både i posaconazolgruppen (88 %) og i den eksterne kontrolgruppe (79 %).

Som vist i tabel 3 sås et tilfredsstillende respons (fuldstændig eller delvis bedring) efter endt behandling hos 42 % af de posaconazolbehandlede patienter sammenlignet med 26 % i den eksterne gruppe. Dette var imidlertid ikke et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, og alle sammenligninger med den eksterne kontrolgruppe skal vurderes med forsigtighed.

Tabel 3. Samlet virkning af posaconazol oral suspension efter endt behandling af invasiv aspergillose sammenlignet med en ekstern kontrolgruppe

	Posaconazol oral suspension	Ekstern kontrolgruppe
--	-----------------------------	-----------------------

Samlet respons	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Virkning per art		
Alle mykologisk bekræftet <i>Aspergillus</i> arter ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ Inkluderer andre mindre almindelige eller ukendte arter

Fusarium arter.

11 ud af 24 patienter med påvist eller sandsynlig fusariose blev tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 212 dage med en median på 124 dage. Blandt 18 patienter, som ikke tålte eller havde infektioner, der var refraktære over for amphotericin B eller itraconazol, blev 7 patienter klassificeret som havende respons (responders).

Chromoblastomykose/Mycetoma

9 ud af 11 patienter var tilfredsstillende behandlet med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 377 dage med en median på 268 dage. 5 af disse patienter havde chromoblastomykose forårsaget af *Fonsecaea pedrosoi* og 4 havde mycetoma, hovedsagelig forårsaget af *Madurella*-arter.

Coccidioidomykose

11 ud af 16 patienter var tilfredsstillende behandlet (efter endt behandling fuldstændig eller delvis bedring af alle tegn og symptomer på infektion, der var til stede ved behandlingsstart (*baseline*)) med posaconazol oral suspension 800 mg dagligt fordelt på flere doser i op til 460 dage med en median på 296 dage.

Behandling af azol-følsom Oropharyngeal Candidiasis (OPC)

Et randomiseret, evaluator-blindet, kontrolleret studie hos hiv-inficerede patienter med azol-følsom oropharyngeal candidiasis blev afsluttet (de fleste undersøgte patienter havde *C. Albicans* isoleret ved *baseline*). Den primære virkningsvariabel var den kliniske succesrate (defineret som helbredelse eller forbedring) efter 14 dages behandling. Patienterne blev behandlet med posaconazol eller fluconazol oral suspension (både posaconazol og fluconazol blev givet som følger: 100 mg to gange dagligt i 1 dag efterfulgt af 100 mg en gang dagligt i 13 dage).

De kliniske responsrater fra ovennævnte studie er vist i tabel 4 nedenfor.

Posaconazol blev påvist til at være ikke-underlegen i forhold til fluconazol for klinisk succesrate på dag 14 samt 4 uger efter endt behandling.

Tabel 4. Kliniske succesrater i Oropharyngeal Candidiasis

Endepunkt	Posaconazol	Fluconazol
Klinisk succesrate på dag 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinisk succesrate 4 uger efter endt behandling	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinisk succesrate blev defineret som antal forsøgspersoner vurderet som havende et klinisk respons (helbredelse eller forbedring) delt med det totale antal forsøgspersoner kvalificeret til analyse.

Forebyggelse af invasive svampeinfektioner (IFI'er) (studie 316 og 1899)

To randomiserede, kontrollerede forebyggelsesstudier blev udført blandt patienter med høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

Studie 316 var et randomiseret, dobbeltblindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) versus fluconazolkapsler (400 mg en gang dagligt) til patienter med *graft versus host*-sygdom (GVHD), der havde gennemgået allogene HSCT. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 16 uger efter randomisering bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt

ekspertpanel. Et centralt sekundært endepunkt var forekomsten af verificeret/sandsynlig IFI i *on-treatment* perioden (fra første til sidste dosis studiemedicin + 7 dage). Størstedelen (377/600, [63 %]) af de inkluderede patienter havde akut grad 2 eller 3 eller kronisk ekstensiv GVHD (195/600, [32,5 %]) ved studiestart. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80 dage for posaconazol og 77 dage for fluconazol.

Studie 1899 var et randomiseret, evaluator-blindet studie af posaconazol oral suspension (200 mg tre gange dagligt) *versus* fluconazol suspension (400 mg en gang dagligt) eller itraconazol oral opløsning (200 mg to gange dagligt) hos patienter med neutropeni, der fik cytotoxisk kemoterapi for akut myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom. Det primære virkningsendepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI bestemt af et uafhængigt, blindet eksternt ekspertpanel i *on-treatment* perioden. Et centralt sekundært endepunkt var forekomst af verificeret/sandsynlig IFI 100 dage efter randomisering. Nydiagnosticeret AML var den hyppigste underliggende sygdom (435/602, [72 %]). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 29 dage for posaconazol og 25 dage for fluconazol/itraconazol.

I begge de profylaktiske studier var udbrud af aspergillose den hyppigste infektion. Se tabel 5 og 6 for resultater fra begge studier. Der var færre udbrud af *Aspergillus*-infektion hos patienter, der fik posaconazol forebyggende, sammenlignet med kontrolpatienter.

Tabel 5. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a	P-Værdi
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig IFI			
On-treatment periode^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time periode^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^e	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899, var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

Tabel 6. Resultater fra kliniske studier til forebyggelse af invasive svampeinfektioner.

Studie	Posaconazol oral suspension	Kontrol ^a
Andel af patienter (%) med verificeret/sandsynlig Aspergillosis		
On-treatment periode^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixed-time periode^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: I 1899 var det perioden fra randomisering til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage; i 316 var det perioden fra første dosis til sidste dosis studiemedicin plus 7 dage.

c: I 1899, var det perioden fra randomisering til 100 dage efter randomisering; i 316 var det perioden fra *baseline*-dagen til 111 dage efter *baseline*.

d: Alle randomiserede patienter

e: Alle behandlede patienter

I studie 1899 blev der observeret et signifikant fald i død af alle årsager (all cause mortality) til fordel for posaconazol [POS 49/304 (16 %) *versus* FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$]. Baseret på Kaplan-Meier-estimer, var sandsynligheden for at overleve frem til dag 100 efter randomisering signifikant højere for modtagere af posaconazol; denne overlevelsesfordel blev påvist, da analysen betragtede død af alle årsager ($P=0,0354$) såvel som dødsfald med relation til IFI-relateret ($P=0,0209$).

I studie 316, var den overordnede dødelighed tilsvarende (POS, 25 %; FLU, 28 %); andelen af dødsfald med relation til IFI var derimod signifikant lavere i POS gruppen (4/301) sammenlignet med FLU gruppen (12/299; $P=0,0413$).

Pædiatrisk population

Ingen dosis af posaconazol oral suspension kunne anbefales til pædiatriske patienter. Sikkerhed og virkning af andre formuleringer af posaconazol (posaconazol enteropulver og solvens til oral suspension; posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning) er dog klarlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år. Se produktresuméerne for disse formuleringer for yderligere oplysninger.

Elektrokardiogramundersøgelser

Fra 173 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 18-85 år, blev der før og under administration af posaconazol oral suspension (400 mg to gange dagligt med et fedtrigt måltid) indsamlet flere tidsmæssigt sammenlignelige ekg'er over en periode på 12 timer. Der blev ikke observeret klinisk relevante forandringer i det gennemsnitlige QTc (Fridericia)-interval i forhold til *baseline*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Posaconazol absorberes med en median T_{max} på 3 timer (patienter, der har indtaget føde). Posaconazol udviser lineær kinetik efter enkeltdosis og flergangsdosering af op til 800 mg indtaget med et fedtrigt måltid. Der ses ingen yderligere stigning i eksponering ved administration af doser over 800 mg dagligt til patienter og raske forsøgspersoner. Under faste steg AUC mindre end i forhold til doser over 200 mg. Hos fastende raske forsøgspersoner gav en opdeling af den totale daglige dosis (800 mg) på 200 mg fire gange dagligt sammenlignet med 400 mg to gange dagligt en øget eksponering for posaconazol med 2,6 gange.

Virkning af føde på oral absorption hos raske forsøgspersoner

Absorptionen af posaconazol var signifikant større, når posaconazol 400 mg en gang dagligt blev administreret sammen med eller lige efter et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt) sammenlignet med administration før et måltid. C_{max} og AUC steg med hhv. 330 % og 360 %. AUC for posaconazol er sammenlignet med fastende tilstand: 4 gange større, når det administreres med et måltid med højt fedtindhold (~50 gram fedt), og omkring 2,6 gange større, når det administreres sammen med et måltid med lavt fedtindhold eller et ernæringstilskud (14 gram fedt) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fordeling

Posaconazol absorberes langsomt og elimineres langsomt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (1.774 liter), og proteinbindingen, hovedsagelig til serum albumin, er høj (> 98 %).

Biotransformation

Posaconazol har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter, og det er ikke sandsynligt, at koncentrationen vil blive påvirket af CYP450 enzymhæmmere. Af de cirkulerende metabolitter er hovedparten glucuronidkonjugater af posaconazol, og kun mindre mængder af oxidative (CYP450 medierede) metabolitter er set. De metabolitter, der udskilles i urin og fæces, udgør ca. 17 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis.

Elimination

Posaconazol udskilles langsomt med en gennemsnitlig halveringstid ($t_{1/2}$) på 35 timer (20 - 66 timer). Efter administration af ^{14}C -posaconazol blev radioaktiviteten hovedsagelig genfundet i fæces (77 % af den radioaktivt mærkede dosis) heraf hovedparten som uforandret lægemiddel (66 % af den radioaktivt mærkede dosis). Den renale udskillelse er begrænset med 14 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i urinen (< 0,2 % af den radioaktivt mærkede dosis er uforandret lægemiddel). *Steady-state* opnås efter 7 til 10 dages flergangsdosering.

Farmakokinetik i særlige populationer

Børn (<18 år)

Efter administration af 800 mg posaconazol dagligt fordelt på flere doser til behandling af invasive svampeinfektioner, svarede de gennemsnitlige dalplasmakonzentrationer fra 12 patienter i alderen 8-17 år (776 ng/ml) til koncentrationerne fra 194 patienter i alderen 18 - 64 år (817 ng/ml). I forebyggelsesstudierne var middelværdien ved *steady-state* for den gennemsnitlige koncentration af posaconazol (C_{av}) blandt ti unge (13-17 år) ligeledes sammenlignelig med C_{av} opnået hos voksne (≥ 18 år). I et studie med 136 pædiatriske patienter med neutropeni i alderen 11 måneder – 17 år, der blev behandlet med posaconazol oral suspension i doser på op til 18 mg/kg/dag fordelt på tre gange dagligt, opfyldte ca. 50 % det præspecificerede mål (gennemsnitlig koncentration (C_{av}) dag 7 mellem 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Generelt syntest eksponeringen at være højere hos ældre patienter (7 til <18 år) end hos yngre patienter (2 til <7 år).

Køn

Farmakokinetikken for posaconazol er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

En stigning i C_{max} (26 %) og AUC (29 %) kunne påvises i ældre (24 personer ≥ 65 år) i forhold til yngre (24 personer 18 - 45 år). Sikkerhedsprofilen af posaconazol mellem de unge og ældre patienter, var endvidere tilsvarende i kliniske effektstudier.

Race

Der var en svag reduktion (16 %) i AUC og C_{max} for posaconazol oral suspension hos negroide i forhold til kaukasiske personer. Sikkerhedsprofilen for posaconazol var imidlertid den samme hos negroide og kaukasiske personer.

Vægt

Den farmakokinetiske populationsmodel for posaconazol koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og tabletter indikerer, at posaconazol *clearance* er vægtrelateret. Hos patienter > 120 kg falder C_{av} med 25 %, og hos patienter < 50 kg stiger C_{av} med 19 %. Det foreslås derfor at følge patienter, som vejer mere end 120 kg, nøje for tilbagevendende svampeinfektioner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkeltdosis af posaconazol oral suspension, sås ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved let og moderat nedsat nyrefunktion ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); dosisjustering er således ikke nødvendig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) var AUC for posaconazol meget variabel [> 96 % CV (variationskoefficient)] sammenlignet med andre grupper med nyrelidelse [< 40 % CV]. Da posaconazol imidlertid ikke i signifikant grad udskilles renalt, forventes ingen påvirkning af posaconazols farmakokinetik ved svært nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Posaconazol fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg posaconazol oral suspension til patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (seks pr. gruppe) var den gennemsnitlige AUC 1,3 til 1,6 gange højere sammenlignet med værdien hos forsøgspersoner i kontrolgruppen med normal leverfunktion. Ubundne koncentrationer blev ikke bestemt, og det kan ikke udelukkes, at der er en større stigning i eksponeringen for ubundet posaconazol end den observerede 60 % øgning i totalt AUC. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) blev forlænget fra ca. 27 timer op til ~43 timer i de respektive grupper. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til svær nedsat leverfunktion, men der bør udvises forsigtighed på grund af potentialet for højere

plasmaeksposering.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Som for andre antimykotiske azolderivater blev der i toksicitetsstudier med gentagne doser af posaconazol set virkning som følge af hæmningen af steroidhormonsyntesen. Binyrebarkhæmmende virkning blev observeret i toksicitetsstudier med rotter og hunde ved eksponering svarende til eller større end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker.

Neuronal fosfolipidose forekom hos hunde behandlet i ≥ 3 måneder ved lavere systemisk eksponering end den eksponering, der opnås ved terapeutiske doser hos mennesker. Denne virkning blev ikke set hos aber, der blev behandlet i et år. I tolv måneders neurotoksicitetsstudier med hunde og aber blev der ikke konstateret påvirkning af det centrale eller perifere nervesystem ved systemisk eksponering, der var større end den, der blev opnået terapeutisk.

Pulmonal fosfolipidose, der resulterede i dilatation og obstruktion af alveolerne, blev observeret i et 2 års studie med rotter. Disse fund indikerer ikke nødvendigvis et potentiale for funktionelle forandringer hos mennesker.

Der blev ikke konstateret virkning på elektrokardiogrammer, inklusive QT- og QTc-intervaller, i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til aber ved systemisk eksponering, der var 4,6 gange større end de koncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Ekkokardiografi viste ingen tegn på hjerteinsufficiens i et sikkerhedsfarmakologisk studie med gentagne doser til rotter ved en systemisk eksponering, der var 1,4 gange større end den, der blev opnået terapeutisk. Forhøjet systolisk og arterielt blodtryk (op til 29 mm-Hg) blev målt hos rotter og aber ved systemisk eksponering, der var henholdsvis 1,4 gange og 4,6 gange større end den, der blev opnået med terapeutiske doser hos mennesker.

Der er blevet udført studier af reproduktion samt peri- og postnatal udvikling hos rotter. Ved lavere eksponering end den, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker, forårsagede posaconazol skeletforandringer og misdannelser, dystoki, forlænget drægtighedsperiode, reduceret gennemsnitlig kuldstørrelse og postnatal overlevelse. Hos kaniner var posaconazol embryotoksisk ved eksponering, der var større end den, der blev opnået med terapeutiske doser. Som det er blevet set ved andre antimykotiske azolderivater, ansås indvirkningen på reproduktionen for at være en følge af den terapeutiske hæmning af steroidhormon-syntesen.

Posaconazol var ikke genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier viste ingen speciel risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Macrogolglycerolhydroxystearat

Natriumcitratdihydrat

Citronsyremonohydrat

Simeticon-emulsion (indeholdende polydemetylsiloxan, polyethylenglycolsorbitantristarat, metylcellulose, silicagel, polyethylenglycolstearat, sorbinsyre (E200), benzoesyre (E210) og svovlsyre (E513))

Xanthangummi

Natriumbenzoat (E211)

Flydende glucose

Glycerol (E422)

Titandioxid (E171)

Jordbæraroma (indeholdende propylenglycol)

Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

Efter første åbning af beholderen: 30 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Primæremballage er en ravfarvet flaske (type III) lukket med børne- og manipulationssikret polypropylenlåg). Den fyldte og forseglede flaske er pakket i karton med en måleske af polystyren (2,5 ml og 5 ml) til opmåling og indgivelse af suspensionen.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1380/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2019

Dato for seneste fornyelse: 9. april 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
POLEN

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 40 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder glucose, natriumbenzoat (E211), benzoesyre (E210) og propylenglycol (E1520).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
105 ml
Måleske.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes godt før brug
Peroral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Posaconazole oral suspension og posaconazol-tabletter er IKKE indbyrdes ombyttelige.

8. UDLØBSDATO

EXP
Kasseres 30 dage efter åbning.
Dato for åbning:_____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1380/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Posaconazole AHCL

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRE PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension
posaconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 40 mg posaconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder glucose, natriumbenzoat (E211), benzoesyre (E210) og propylenglycol (E1520).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
105 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes godt før brug.
Peroral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Kasseres 30 dage efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1380/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Posaconazole AHCL 40 mg/ml oral suspension posaconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Posaconazole AHCL
3. Sådan skal du tage Posaconazole AHCL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Posaconazole AHCL indeholder et lægemiddelstof, der hedder posaconazol. Det hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes ”svampemidler”. Det anvendes til at forebygge og behandle mange forskellige svampeinfektioner.

Lægemidlet virker ved at dræbe eller stoppe væksten af nogle typer svampe, som kan forårsage infektioner.

Posaconazole AHCL kan anvendes hos voksne til behandling af følgende svampeinfektioner, når andre svampemidler ikke har virket, eller du var nødt til at stoppe med at tage dem:

- infektioner fremkaldt af svampe af *Aspergillus*-arten, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et af svampemidlerne amphotericin B eller itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner fremkaldt af svampe af *Fusarium*-arten hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med amphotericin B, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af svampe som medfører en tilstand der kaldes ”chromoblastomycose” og/eller ”mycetoma”, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med itraconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med dette middel.
- infektioner fremkaldt af en svamp kaldet *Coccidioides*, hvis infektionen ikke er behandlet tilstrækkeligt med et eller flere af lægemidlerne amphotericin B, itraconazol og fluconazol, eller hvis du var nødt til at stoppe behandlingen med disse midler.
- infektioner i munden eller svælget (kendt som trøske) forårsaget af svampe kaldet *Candida*, som ikke er behandlet tidligere.

Dette lægemiddel kan også anvendes til at forebygge svampeinfektioner hos voksne, som har en høj risiko for at få en svampeinfektion, f.eks.:

- patienter, som har et svækket immunforsvar som følge af behandling med kemoterapi for ”akut myeloid leukæmi” (AML) eller ”myelodysplastisk syndrom” (MDS)
- patienter, som får ”høj dosis-immunundertrykkende behandling” efter ”stamcelletransplantation af hæmopoietiske (bloddannende) stamceller” (HSCT).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Posaconazole AHCL

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Posaconazole AHCL

- hvis du er allergisk over for posaconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, quinidin, et hvilket som helst lægemiddel, som indeholder "sekalealkaloider" (anvendes til behandling af migræne) såsom ergotamin eller dihydroergotamin, eller et "statin" (kolesterolsænkende lægemiddel) såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin.
- hvis du lige er begyndt at tage venetoclax til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller hvis din venetoclaxdosering langsomt er ved at blive øget.

Du må ikke tage Posaconazole AHCL, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Posaconazole AHCL.

Læs "Brug af anden medicin sammen med Posaconazole AHCL" nedenfor for information om andre lægemidler, som kan påvirke virkningen af Posaconazole AHCL.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole AHCL:

- hvis du har haft en allergisk reaktion over for et andet svampemiddel såsom ketoconazol, fluconazol, itaconazol eller voriconazol.
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med leveren. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.
- hvis du udvikler alvorlig diarré eller kaster op, da disse forhold kan begrænse virkningen af dette lægemiddel.
- hvis du har en unormal hjerterytme (ved ekg) i form af et såkaldt langt QTc-interval.
- hvis du har en svaghed i hjertemusklen eller hjertesvigt.
- hvis du har meget langsomme hjerteslag.
- hvis du har hjerterytmeforstyrrelser.
- hvis du har et problem med indholdet af kalium, magnesium eller calcium i dit blod.
- hvis du tager vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (medicin til behandling af kræft).
- hvis du tager venetoclax (medicin til behandling af kræft).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole AHCL, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Tal straks med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får alvorlig diarré eller kaster op, mens du tager Posaconazole AHCL, da dette kan medføre, at det ikke virker ordentligt. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Du bør undgå eksponering for sollys, mens du er i behandling. Det er vigtigt at tildække hud, der er udsat for sollys med beskyttende tøj og bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da din hud kan blive mere følsom over for solens UV-stråler.

Brug til børn

Posaconazole AHCL oral suspension må ikke anvendes til børn og unge (17 år eller yngre).

Brug af anden medicin sammen med Posaconazole AHCL

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Posaconazole AHCL, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- terfenadin (anvendes til behandling af allergier)
- astemizol (anvendes til behandling af allergier)
- cisaprid (anvendes til behandling af maveproblemer)
- pimozid (anvendes til behandling af symptomer ved Tourettes syndrom og psykiske sygdomme)
- halofantrin (anvendes til behandling af malaria)
- quinidin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme).

Posaconazole AHCL kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til meget alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.

- enhver type medicin, som indeholder "sekalealkaloider" såsom ergotamin eller dihydroergotamin, der anvendes til behandling af migræne. Posaconazole AHCL kan øge mængden af disse lægemidler i blodet. Dette kan føre til en alvorlig nedsættelse af blodgennemstrømningen til dine fingre eller tæer, og dette kan beskadige dem.
- et "statin" såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol.
- venetoclax når dette anvendes ved starten af behandlingen af en type kræft, kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Du må ikke tage Posaconazole AHCL, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Anden medicin

Se de ovenfor nævnte typer medicin, som ikke må anvendes, mens du tager Posaconazole AHCL. I tillæg til den medicin, som er nævnt ovenfor, er der anden medicin, som indebærer en risiko for hjerterytme problemer, som kan være større, når de tages med Posaconazole AHCL. Sørg for at fortælle din læge om alle de lægemidler, du tager (både receptpligtige og ikke-receptpligtige).

Visse lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Posaconazole AHCL ved at øge mængden af Posaconazole AHCL i blodet.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Posaconazole AHCL ved at nedsætte mængden af Posaconazole AHCL i blodet:

- rifabutin og rifampicin (anvendes til behandling af visse infektioner). Hvis du allerede tager rifabutin, skal du have taget en blodprøve, og du skal være opmærksom på mulige bivirkninger af rifabutin.
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon (anvendes til at behandle eller forebygge krampeanfald).
- efavirenz og fosamprenavir, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- lægemidler, der anvendes til at nedsætte mavesyre, herunder cimetidin og ranitidin eller omeprazol og lignende lægemidler, kaldet protonpumpehæmmere.
- flucloxacillin (antibiotikum mod bakterielle infektioner)

Posaconazole AHCL kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af nogle andre lægemidler ved at forhøje mængden af disse lægemidler i blodet. Disse er:

- vincristin, vinblastin og andre "vinkaalkaloider" (anvendes til behandling af kræft)
- venetoclax (anvendes til behandling af kræft)
- ciclosporin (anvendes under og efter transplanteringskirurgi)
- tacrolimus og sirolimus (anvendes under og efter transplanteringskirurgi)
- rifabutin (anvendes til behandling af visse infektioner)
- lægemidler kaldet proteasehæmmere anvendt i hiv-behandling (inklusive lopinavir og atazanavir, der gives sammen med ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam og andre "benzodiazepiner" (anvendes som beroligende eller muskelafslappende midler)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin eller andre "calciumblokkere" (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertesvigt)

- glipizid eller andre "sulfonylurinstoffer" (anvendes til behandling af højt blodsukker)
- hel-trans-retinsyre (ATRA), også kaldet tretinoin (anvendes til behandling af visse typer blodkræft).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Posaconazole AHCL, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Brug af Posaconazole AHCL sammen med mad og drikke

For at forbedre absorptionen af posaconazol skal det så vidt muligt tages med eller umiddelbart efter et måltid eller et ernæringstilskud (se punkt 3 "Sådan skal du tage Posaconazole AHCL"). Der er ingen information om alkohols effekt på posaconazol.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Posaconazole AHCL under graviditet, medmindre det er foreskrevet af din læge.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Posaconazole AHCL. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Posaconazole AHCL.

Undlad at amme, mens du tager Posaconazole AHCL. Dette skyldes, at små mængder kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvnig eller få sløret syn, mens du tager Posaconazole AHCL, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner. Hvis dette sker, skal du undlade at køre bil, bruge værktøj eller betjene maskiner, og du skal kontakte din læge.

Posaconazole AHCL indeholder glucose

Posaconazole AHCL indeholder cirka 1,75 g glucose pr. 5 ml suspension. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Posaconazole AHCL indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Posaconazole AHCL indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder op til 5,2 mg propylenglycol (E1520) pr. 5 ml suspension.

Posaconazole AHCL indeholder natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 11,4 mg natriumbenzoat (E211) pr. 5 ml suspension.

Posaconazole AHCL indeholder benzoiesyre

Dette lægemiddel indeholder op til 0,114 mg benzoiesyre (E210) pr. 5 ml suspension.

3. Sådan skal du tage Posaconazole AHCL

Du må ikke skifte mellem posaconazol oral suspension og posaconazol-tabletter eller posaconazol gastroresistent oral suspension uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet, da dette kan medføre manglende virkning eller øge risikoen for bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil følge virkningen og din tilstand for at bestemme, hvor længe Posaconazole AHCL skal tages, og om det er nødvendigt at ændre din daglige dosis.

Tabellen nedenfor viser den anbefalede dosis og behandlingsvarighed, som afhænger af den type infektion, du har og kan blive justeret af din læge, så den passer til dig. Du må ikke selv tilpasse din dosis eller ændre din behandling, før du har talt med din læge.

Posaconazol skal så vidt muligt tages med eller lige efter et måltid eller en ernæringsdrik.

Indikation	Anbefalet dosis og behandlingsvarighed
Behandling af refraktære svampeinfektioner (<i>invasiv aspergillosis, Fusariosis, Chromoblastomycosis/Mycetoma, Coccidioidomycosis</i>)	Den anbefalede dosis er 200 mg (5 ml måleske) fire gange dagligt. Alternativt, hvis din læge har anbefalet det, kan du tage 400 mg (to 5 ml måleskeer) to gange dagligt, forudsat at du er i stand til at tage begge doser sammen med eller lige efter
Førstegangsbehandling af trøske	Tag 200 mg (5 ml måleske) en gang den første behandlingsdag. Efter den første behandlingsdag skal du tage 100 mg (2,5 ml
Forhindring af alvorlige svampeinfektioner	Tag 200 mg (5 ml måleske) tre gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Posaconazole AHCL

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Posaconazole AHCL, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet (og du føler dig utilpas).

Hvis du har glemt at tage Posaconazole AHCL

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du husker det og fortsæt som før.
- Hvis det imidlertid næsten er tid for din næste dosis så tag din dosis til tiden.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have behov for akut behandling:

- kvalme eller opkastning (føler dig utilpas), diarré
- tegn på leverproblemer. Dette kan være gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, usædvanlig mørk urin eller lys afføring, føler dig utilpas uden grund, maveproblemer, appetitløshed eller usædvanlig træthed eller svaghed, en stigning i leverenzymmer fremgår af dine blodprøver
- allergisk reaktion.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du opdager en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i saltniveauet i dit blod (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være en følelse af forvirring eller svaghed
- unormale hudreaktioner, f.eks. følelsesløshed, prikkende, kløende, krybende, stikkende eller brændende fornemmelse på huden
- hovedpine
- lavt kaliumniveau (fremgår af dine blodprøver)
- lavt magnesiumniveau (fremgår af dine blodprøver)

- højt blodtryk
- appetitløshed, mavesmerter eller dårlig mave, luft i maven, mundtørhed, ændret smagsfornemmelse
- halsbrand (svidende eller brændende fornemmelse bag brystbenet, som stråler op mod halsen)
- neutropeni – lavt indhold af neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig for infektioner
- feber
- følelse af svaghed, svimmelhed, træthed eller søvnighed
- udslæt
- kløe
- forstoppelse
- endetarmsgener.

Ikke almindelige: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- anæmi og et lavt hæmoglobinniveau (fremgår af dine blodprøver) – tegn på dette kan være hovedpine, træthed eller svimmelhed, åndenød eller bleghed
- trombocytopeni – lavt niveau af blodplader (fremgår af dine blodprøver) – dette kan medføre blødning
- leukopeni – lavt niveau af leukocytter, en type hvide blodlegemer (fremgår af dine blodprøver) – dette kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner
- eosinofili – højt niveau af eosinofile granulocytter, en type hvide blodlegemer – dette kan forekomme, hvis du har inflammation (en betændelseslignende reaktion)
- betændelse i blodkarrene
- hjerterytmeproblemer
- krampeanfald
- nerveskader (neuropati)
- unormal hjerterytme – fremgår af et elektrokardiogram (ekg), uregelmæssig hjertebanken (palpitation), hurtig eller langsom hjertebanken, højt eller lavt blodtryk
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) – dette kan give svære mavesmerter
- iltforsyningen til milten er afbrudt (miltinfarkt) – dette kan give svære mavesmerter
- alvorlige nyreproblemer – tegn på dette kan være øget eller nedsat urinmængde, som har en anden farve end normalt
- højt indhold af kreatinin (fremgår af dine blodprøver)
- hoste, hikke
- næseblod
- meget stærke bryst smerter ved indånding (pleurasmerter)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- nedsat fornemmelse af følelse især på huden
- rysten
- høje eller lave blodsukkerniveauer
- sløret syn, lysfølsomhed
- hårtab (alopeci)
- mundsår
- skælven, generel følelse af ubehag
- smerter, ryg- eller nakkesmerter og smerter i arme eller ben
- væskeophobning (ødemer)
- menstruationsproblemer (unormal blødning fra skeden)
- søvnproblemer (søvnmangel)
- helt eller delvis ude af stand til at tale
- hævelse i munden
- unormale drømme eller søvnbesvær
- koordinationsproblemer eller problemer med balancen
- slimhindebetændelse

- tilstoppet næse
- svært ved at trække vejret
- trykken for brystet
- oppustethed
- let til svær kvalme, opkastning, kramper og diarré, normalt forårsaget af et virus, mavesmerter
- opstød
- rastløshed.

Sjældne: følgende tilstande kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer

- lungebetændelse (pneumoni) – tegn på dette kan være åndenød og misfarvet slim
- højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal hypertension). Dette kan medføre alvorlig skade på dine lunger og dit hjerte
- blodproblemer såsom unormal størkning af blodet eller forlænget blødning
- alvorlige allergiske reaktioner, inklusive udbredt blæredannende udslæt og afskallende hud
- psykiske problemer såsom at høre stemmer eller at se ting, som ikke er der
- besvimelse
- problemer med at tænke eller tale, ufrivillige spjæt af især hænderne
- slagtilfælde – tegn på dette kan være smerter, svaghed, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder
- en blind eller mørk plet i synsfeltet
- hjertesvigt eller hjerteanfald, som kan medføre hjertestop og død og hjerterytmeproblemer med pludselig død
- blodpropper i benene (dyb venetrombose) – tegn på dette kan være intens smerte eller hævelse i benene
- blodpropper i lungerne (lungeemboli) – tegn på dette kan være åndenød eller smerter ved vejtrækning
- blødning i maven eller tarmen – tegn på dette kan omfatte opkastning af blod eller blod i afføringen
- tarmblokering (mekanisk ileus) især en del af tyndtarmen, som kaldes ”ileum”. Blokeringen forhindrer indholdet af tarmen i at passere til den nedre del af tarmen, hvilket ofte resulterer i oppustet mave, opkastning, svær forstoppelse, manglende appetit og kramper
- ”hæmolytisk uræmisk syndrom”, når de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse), hvilket kan forekomme med eller uden nyresvigt
- ”pancytopeni” et lavt niveau af alle blodlegemer (røde og hvide blodlegemer samt blodplader) fremgår af dine blodprøver
- store blålige misfarvninger af huden (trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser i ansigt eller af tunge
- depression
- dobbeltsyn
- brystmerter
- nedsat funktion af binyren – dette kan medføre svaghed, træthed, appetitløshed, misfarvning af huden
- nedsat funktion af hypofysen – dette kan medføre lave niveauer af nogle hormoner i blodet, som påvirker funktionen af mandlige og kvindelige kønsorganer
- høreproblemer
- pseudoaldosteronisme som medfører højt blodtryk med et lavt indhold af kalium i blodet (ses i blodprøve).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

- nogle patienter har også oplevet at føle sig forvirrede efter brug af Posaconazole AHCL.
- rødme af huden

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hvis du 30 dage efter åbning af flasken har en rest af suspensionen tilbage, må du ikke anvende denne medicinrest. Aflever flasken med medicinresten på apoteket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Posaconazole AHCL indeholder:

- Aktivt stof: posaconazol. Hver milliliter oral suspension indeholder 40 milligram posaconazol.
- Øvrige indholdsstoffer: Macrogolglycerolhydroxystearat, natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, simeticon-emulsion (indeholdende polydemetylsiloxan, polyethylenglycolsorbitantristarat, metylcellulose, silicagel, polyethylenglycolstearat, sorbinsyre (E200), benzoesyre (E210) og svovlsyre (E513)), xanthangummi (E415), natriumbenzoat (E211), flydende glucose, glycerol (E211), titandioxid (E171), jordbærearoma (indeholdende propylenglycol) og rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Posaconazole AHCL er en hvid til råhvid letflydende suspension, der er pakket i en ravfarvet glasflaske. Der er vedlagt en måleske hver flaske til afmåling af 2,5 ml og 5 ml doser af den orale suspension.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.